

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕПАТОЛОГИЯ



И.В. Маев, Д.Н. Андреев,
Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Пособие для врачей

Москва
2017

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И. Евдо-
кимова» Минздрава России

И.В. Маев, Д.Н. Андреев,
Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Пособие для врачей

Москва
2017

Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова. – М.: Прима Принт, 2017. – 64 с.: ил. – (Клиническая гепатология). – ISBN 978-5-9907557-2-7.

И. Маев Игорь Вениаминович.

В пособии изложены современные данные о неалкогольной жировой болезни печени, включая вопросы ее дефиниции, классификации, факторов риска, патогенеза, особенностей клинической картины, критериев диагностики и оценки прогноза течения заболевания. Особое внимание уделено лечению неалкогольной жировой болезни печени с позиций доказательной медицины и современных рекомендаций EASL–EASD–EASO (2016 г.), а также Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2016 г.).

Пособие рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, студентов медицинских высших учебных заведений и врачей, обучающихся на циклах постдипломного образования.

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ

Андреев Дмитрий Николаевич – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, кандидат медицинских наук.

Дичева Диана Тодоровна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, кандидат медицинских наук.

Кузнецова Елена Ивановна – ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	4
Список сокращений.....	5
Дефиниция	7
Классификация и клинические формы.....	8
Эпидемиология и факторы риска.....	9
Этиология и патогенез	12
Клиническая картина и диагностика	15
Общеклинические критерии	15
Лабораторная диагностика.....	16
Инструментальная диагностика	19
Биопсия печени.....	26
Клинические индексы для предиктивной оценки стеатоза и фиброза печени	29
Перспективные биологические маркеры	32
Лечение.....	33
Диетотерапия и модификация образа жизни ...	33
Фармакотерапия	41
Хирургическое лечение ожирения.....	50
Трансплантация печени.....	50
Перспективы лечения	51
Литература	53

Предисловие

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний печени в мире. На текущий момент распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения. Ввиду нарастающей распространенности данной нозологии с тенденцией к прогрессирующему течению крайне актуальным является вопрос о ее ранней диагностике и эффективных методах лечения.

В настоящем пособии мы постарались отразить современные данные о НАЖБП, включая вопросы ее дефиниции, классификации, факторов риска, патогенеза, особенностей клинической картины, критериев диагностики и оценки прогноза течения заболевания. Особое внимание уделено лечению НАЖБП с позиций доказательной медицины и современных рекомендаций Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASL–EASD–EASO) (2016 г.), а также Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2016 г.). Мы надеемся, что предлагаемое издание будет полезно широкому кругу специалистов, включая врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, эндокринологов, а также врачей смежных специальностей, принимающих непосредственное участие в лечении пациентов с НАЖБП.

*Искренне Ваши,
авторы*

Список сокращений

- АГ** – артериальная гипертензия
- АД** – артериальное давление
- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
- АСТ** – аспаратаминотрансфераза
- ГГТП** – гамма-глутамилтранспептидаза
- ГК** – гиалуроновая кислота
- ДИ** – доверительный интервал
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ** – индекс массы тела
- ИФА** – иммуноферментный анализ
- КТ** – компьютерная томография
- ЛПВП** – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП** – липопротеины низкой плотности
- ЛПС** – липополисахарид
- МРС** – магнитно-резонансная спектроскопия
- МРТ** – магнитно-резонансная томография
- МРЭ** – магнитно-резонансная эластография
- НАЖБП** – неалкогольная жировая болезнь печени
- НАСГ** – неалкогольный стеатогепатит
- НТЖ** – процент насыщения трансферина железом
- ОНП** – однонуклеотидный полиморфизм
- ОР** – относительный риск
- ОШ** – отношение шансов
- ПНЖК** – полиненасыщенные жирные кислоты
- РАС** – ренин-ангиотензиновая система
- РКИ** – рандомизированное контролируемое исследование
- СД** – сахарный диабет
- СЖК** – свободные жирные кислоты
- СИБР** – синдром избыточного бактериального роста

ССО – сердечно-сосудистые осложнения
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩФ – щелочная фосфатаза
AUROC – площадь под ROC-кривой
CAP – параметр затухания ультразвуковой волны
(от англ. controlled attenuation parameter)
CK18 – цитокератин 18
EASD – Европейская ассоциация по изучению диабета
EASL – Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени
EASO – Европейская ассоциация по изучению ожирения
HU – единица Хаунсфилда
NHANES – национальная программа проверки здоровья и питания
PIIINP – N-терминальный пептид проколлагена III

Дефиниция

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний печени в мире. Данная нозологическая группа объединяет в себя спектр патологических состояний, включая жировой стеатоз (гепатоз), который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, а также неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (*Torres D.M., Harrison S.A. 2015*).

Наиболее часто НАЖБП приходится дифференцировать с алкоголь-индуцированным поражением печени. Ключевым критерием в данном случае является количественная оценка употребляемого пациентами алкоголя, основанная на общепринятых критериях гепатотоксичности доз: более 40 граммов чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 граммов – для женщин.

С современных позиций НАЖБП рассматривается как важный компонент метаболического синдрома – комплекса метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития ряда социально значимых заболеваний (*Fan J.G., Peng Y.D. 2007*). Клиническими критериями метаболического синдрома являются*:

- основной признак:
 - ожирение, при котором окружность талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин.
- дополнительные критерии:
 - артериальная гипертензия – АД \geq 130/80 мм рт. ст.;
 - уровень триглицеридов \geq 1,7 ммоль/л;
 - повышение уровня ЛПНП > 3,0 ммоль/л;
 - снижение концентрации ЛПВП:
 - <1,0 ммоль/л у мужчин;
 - <1,2 ммоль/л у женщин;

* Основанием для постановки диагноза «метаболический синдром» является наличие ожирения, а также 2 дополнительных критериев из перечисленных.

- гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе – глюкоза в плазме крови через два часа после глюкозотолерантного теста в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л.

Классификация и клинические формы

В современной клинической практике принято выделять три основные клинико-морфологических форм НАЖБП:

1. Стеатоз печени.
2. НАСГ (без фиброза или с фиброзом печени).
3. Цирроз печени

До 80-90% пациентов с НАЖБП имеют изолированный стеатоз печени, отличающийся преимущественно доброкачественным течением, не влияющим на показатели смертности в популяции (Dam-Larsen S., et al. 2004; Dyson J.K., et al. 2014). Тем не менее примерно у 10-30% пациентов развивается НАСГ, прогрессирующая форма НАЖБП, ассоциированная с гепатоцеллюлярным повреждением и воспалением (Dyson J.K., et al. 2014). У 25-40% пациентов с НАСГ впоследствии развивается фиброз печени, постепенно ведущий к циррозу органа в 20-30% случаев (Wong V.W., et al. 2010). Фиброз печени является независимым предиктивным фактором выживаемости пациентов с НАЖБП. Так, у лиц с фиброзом печени F3-4 показатель летальности значительно выше, чем у лиц с менее выраженным фиброзом (рис. 1) (Ekstedt M., et al. 2015). Важно отметить, что развитие цирроза печени в исходе НАСГ ассоциировано с негативным долгосрочным прогнозом для пациента. Так, 10-летняя смертность у пациентов с циррозом печени стадии А по Чайлд-Пью достигает 20% (Sanyal A.J., et al. 2006). Более того, у пациентов с циррозом печени, ассоциированным с НАСГ, отмечается высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы с частотой 2,6% в год (Ascha MS., et al. 2006).

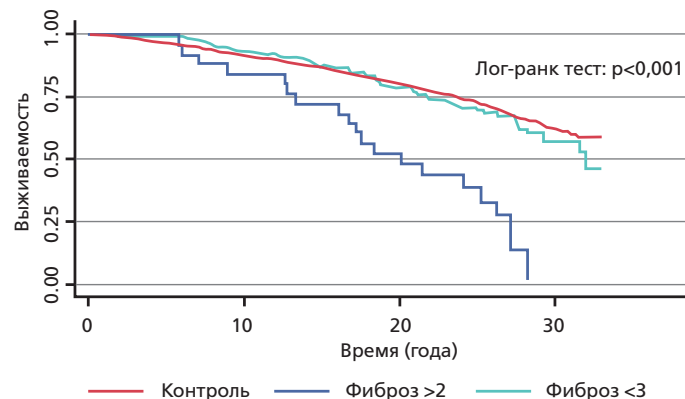
Для формулировки диагноза НАЖБП, в клинической практике используются следующие коды МКБ-10:

- К 73.0 – хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках;
- К 73.9 – хронический гепатит неуточненный;
- К 76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках;
- К 74.6 – другой и неуточненный цирроз печени.

Таким образом, текущая международная классификация болезней 10-го пересмотра не предусматривает отдельного диагноза НАЖБП. Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11 β (является неокончательной версией этой системы и в настоящее время не утвержден ВОЗ) включает в себя диагноз НАЖБП, кодируемый «DD45».

Рисунок 1.

Фиброз печени как предиктор выживаемости у лиц с НАЖБП



Эпидемиология и факторы риска

Эпидемиологические исследования НАЖБП затруднены в силу целого ряда причин. Во-первых, заболевание, как правило, протекает бессимптомно у большинства пациентов. Нередко пациенты обращаются за медицинской помощью лишь на стадии формирования цирроза печени, в исходе длительно протекавшего НАСГ. Во-вторых, до сих пор не разработано единого

исчерпывающего перечня инструментальных методов диагностики НАЖБП. В силу этих причин эпидемиологические данные различных авторов широко варьируют от 17 до 46% популяции (Vernon G., et al. 2011).

В настоящее время НАЖБП начинает занимать твердые позиции в списке наиболее распространенных заболеваний печени. В основе этого лежит неуклонный рост заболеваемости такими нозологиями, как сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия, метаболический синдром, которые, в свою очередь, являются предикторами НАЖБП (Shen J., et al. 2012). Распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения (Armstrong M.J., et al. 2012). Данное заболевание встречается как у взрослых, так и у детей и не имеет существенных гендерных различий. Наиболее высокие показатели распространенности НАЖБП отмечаются в экономически развитых странах (рис. 2). Согласно последнему метаанализу мировая распространенность НАЖБП составляет 25,24% (95% ДИ: 22,10-28,65) (Younossi Z.M., et al. 2016).

Недавние исследования, проведенные в США, демонстрируют, что НАЖБП страдают от 20 до 46% асимптоматичных пациентов (Vernon G., et al. 2011; Lazo M., et al. 2013). В Европе НАЖБП выявляется у 20-30% лиц (Blachier M., et al. 2013). Популяционные когортные исследования в странах Азии также выявили высокую распространенность НАЖБП среди населения этого региона, варьирующую от 12 до 27,3% (Park S., et al. 2006; Fan J.G., et al. 2009; Hashimoto E., Tokushigie K. 2011; Wong V.W., et al. 2012). Распространенность НАЖБП среди детей и подростков также неуклонно растет в силу увеличения количества детей, страдающих ожирением. Это иллюстрируется данными NHANES, фиксирующими увеличение заболеваемости НАЖБП с 3,9% в период 1988-1994 гг. до 10,7% в период 2007-2010 гг. (Welsh J.A., et al. 2013). В настоящий момент распространенность НАЖБП у детей достигла 10%, включая 17% у подростков и 40-70% у детей с ожирением (Clemente M.G., et al. 2016).

Общемировые тенденции характерны и для Российской Федерации. Так, прирост частоты НАЖБП в период с 2007 по 2014 год составил более 10% (2007 г. – 27%,

2014 г. – 37,1%). Максимальная распространенность стеатоза отмечена в возрастной группе 70–80 лет (34,26%), НАСГ – у пациентов 50–59 лет (10,95%) (Ивашкин В.Т. и др., 2015).

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что НАЖБП характеризуется целым спектром факторов риска, оказывающих влияние на предрасположенность к развитию данной патологии и на прогноз (табл. 1) (Dyson J.K., et al. 2014). Наиболее частыми метаболическими нарушениями, ассоциированными с НАЖБП, являются ожирение (51,34%; 95% ДИ: 41,38-61,20), СД 2 типа (22,51%; 95% ДИ: 17,92-27,89), гиперлипидемия (69,16%; 95% ДИ: 49,91-83,46%), АГ (39,34%; 95% ДИ: 33,15-45,88) и метаболический синдром (42,54%; 95% ДИ: 30,06-56,05) (Younossi Z.M., et al. 2016).

Таблица 1.

Факторы риска НАЖБП

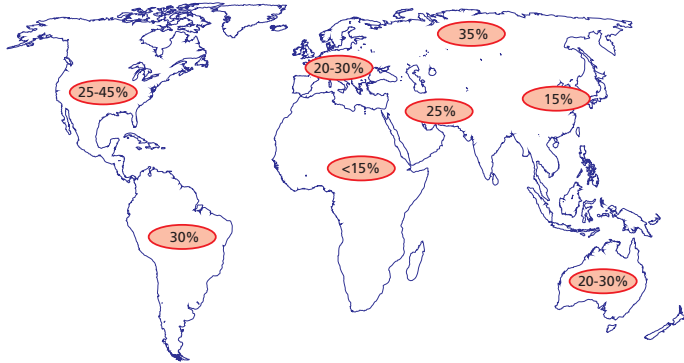
Фактор риска	Комментарий
Возраст	Частота НАЖБП увеличивается с возрастом
Метаболический синдром	Выявляется у 70-90% пациентов с НАЖБП. Является независимым предиктором фиброза печени
Этническая принадлежность	Частота выше у латиноамериканцев, ниже у негроидной расы
Диетические факторы	Высокое потребление насыщенных жиров, холестерина и фруктозы увеличивает риск. Кофе обладает протективным эффектом

Большое значение в предрасположенности к НАЖБП отводится генетическим особенностям. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs738409 (I148M) гена *PLPLA3*, кодирующего белок адипонутрин, ассоциирован с увеличением риска развития стеатоза печени и НАСГ. Обращает внимание тот факт, что данная генетическая особенность наиболее часто встречается у латиноамериканцев и редко у представителей негроидной расы. Согласно данным метаанализа наличие данного ОНП увеличивает риск развития НАСГ с ОШ 3,26 (95% ДИ: 2,14-4,95) и фиброза печени с ОШ 3,25 (95% ДИ: 2,86-3,70) (Speliotes E.K., et al. 2010). Среди других генетических факторов развития НАЖБП выделяют ОНП гена *APOC3* (rs2854117 и rs2854116), а также

полиморфизмы генов *TM6SF2*, *MTP*, *SOD2*, *TNF α* и *TGF β* (Liu Y.L., et al. 2014; Torres D.M., Harrison S.A. 2015). Активное изучение генетических закономерностей возможно позволит в будущем выявлять на доклиническом этапе группы риска развития НАЖБП пациентов и проводить первичную профилактику.

Рисунок 2.

Распространенность НАЖБП в мире



Этиология и патогенез

В 1988 г. Day и соавт. предложили для описания патогенеза НАЖБП теорию «двух ударов», которая не потеряла своей актуальности вплоть до сегодняшнего дня. Эта модель описывает последовательность этапов формирования стеатоза печени с последующей трансформацией в стеатогепатит и фиброз. Гипотеза «двух ударов» заключается в том, что нарушение обмена свободных жирных кислот (СЖК) приводит к формированию стеатоза печени, который ассоциирован с целым рядом механизмов клеточной адаптации, а также нарушением процессов сигнальной трансдукции, делая гепатоцит уязвимым для второго удара. В качестве второго удара рассматривается инициация воспаления, приводящая к некрозу гепатоцитов, что в ряде случаев активирует процессы фиброгенеза, приводящие к развитию цирроза печени (Buzzetti E., et al. 2016).

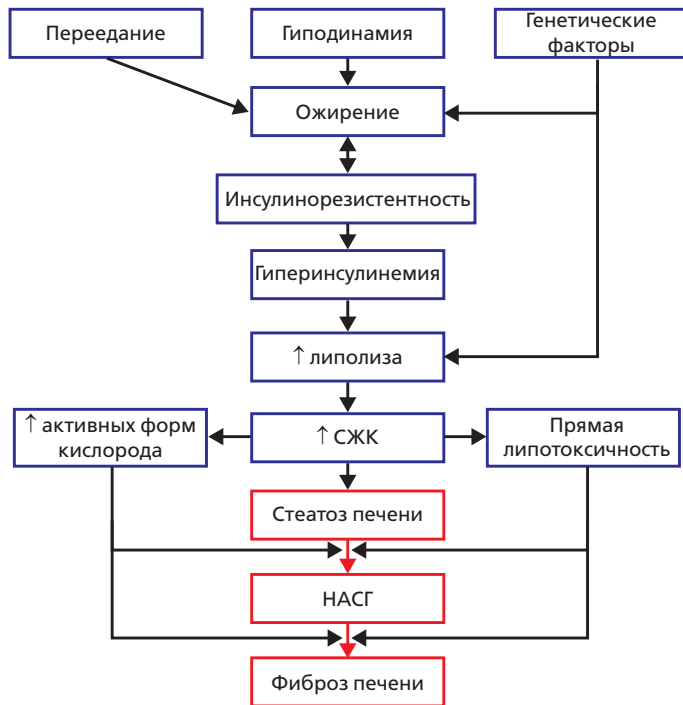
Стеатоз печени – это ключевой гистологический признак НАЖБП, развитие которого опосредовано инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и избыточным количеством циркулирующих СЖК. У лиц с ожирением гиперинсулинемия и активация симпатико-адреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества СЖК, в то время как в печени снижается скорость их окисления (Castro A.V., et al. 2014; Torres D.M., Harrison S.A. 2015). Избыточное накопление СЖК в условиях инсулинорезистентности является основным механизмом формирования стеатоза у пациентов, страдающих НАЖБП. Эта закономерность подтверждается результатами клинико-лабораторных исследований, демонстрирующих ассоциацию периферической инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с развитием НАЖБП даже у худых пациентов, без явных признаков нарушения толерантности к глюкозе (Sanyal A., et al., 2001; Chitturi S., et al. 2002).

Изолированный стеатоз печени может рассматриваться как адаптивный механизм организма в ответ на избыток СЖК в ткани печени. Однако в условиях увеличенного притока СЖК в гепатоцитах возрастает роль β -пероксисомного и Ω -микросомального окисления, протекающего с участием изоферментов CYP2E1 и CYP4A, что сопровождается накоплением активных форм кислорода (Chalasan N., et al. 2003; Torres D.M., Harrison S.A. 2015). СЖК, являясь высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов, активируют этот процесс и иницируют развитие окислительного стресса. Перекисное окисление липидов приводит к нарушению целостности мембран гепатоцитов и их последующей гибели (Laurent A., et al. 2004). Помимо этого, СЖК могут оказывать прямое липотоксическое действие на гепатоциты в условиях недостаточности протективных механизмов, активируя большое количество сигнальных каскадов, приводя к апоптозу гепатоцитов и активации звездчатых клеток Ито, играющих ключевую роль в процессах фиброгенеза (Povero D., Feldstein A.E. 2016). Данные

процессы опосредуют формирование НАСГ и последующий прогрессирующий паттерн заболевания (рис. 3).

Рисунок 3.

Концепция патогенеза НАЖБП



В настоящее время все большая роль в процессах патогенеза НАЖБП отводится нарушению микробного сообщества, в частности синдрому избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. Оксидативный стресс в печени может быть индуцирован не только воздействием избыточного количества циркулирующих СЖК, наблюдаемым при ожирении, но и высокой концентрацией эндотоксинов на фоне дисбиотических нарушений, характерных для СИБР (Abu-Shanab A., Quigley E.M. 2010).

Число данных об ассоциации НАЖБП и СИБР неуклонно растет, что подтверждается зафиксированным более высоким уровнем плазменного бактериального липополисахарида (ЛПС) у этих пациентов (Shanab A.A., et al. 2011). Один из предполагаемых механизмов связан с повышенной проницаемостью кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов и последующим нарушением проницаемости кишечного барьера, что может служить морфологическим субстратом для трансколяции бактерий и эндотоксинов, инициируя эндотоксемию (Miele L., et al. 2009). Повышенная циркуляция эндотоксинов (ЛПС и других компонентов бактериальной клетки) в портальной кровотоке активирует клетки Купфера путем индукции внутриклеточного нуклеарного фактора (NF-κB), что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6, TGFβ), которые являются субстратом воспалительного компонента трансформации стеатоза в НАСГ и индукции фиброгенеза (Ilan Y., 2012; Seki E., Schnabl B. 2012; Torres D.M., Harrison S.A. 2015).

Клиническая картина и диагностика

Общеклинические критерии

В рутинной клинической практике или подавляющем большинстве случаев диагноз НАЖБП устанавливается случайно на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных. Лишь единичные пациенты предъявляют жалобы на слабость, чувство дискомфорта или невыраженные боли в правом подреберье. У 48-100% пациентов заболевание протекает асимптоматично (Choudhury J., Sanyal A.J. 2004). В ряде случаев в клинической картине на первый план выходят симптомы, которые служат проявлением метаболического синдрома, такие как висцеральное ожирение, дислипидемия, АГ и признаки нарушения обмена глюкозы.

При физикальном обследовании имеет место невыраженная гепатомегалия, выявление которой с по-

мощью пальпации и перкуссии может быть затруднено в случае наличия ожирения у пациента. Появление малых печеночных знаков (телеангиоэктазии, пальмарная эритема, гинекомастия), спленомегалии, асцита свидетельствует об исходе заболевания в цирроз печени (табл. 2). Стоит отметить, что в процессе сбора анамнеза у пациента с НАЖБП важно исключить злоупотребление алкоголем как этиологическую причину поражения печени. Неалкогольный характер поражения устанавливается в том случае, если пациент вовсе не употребляет алкоголь либо его количество не превышает 40 г/день для мужчин и 20 г/день женщин (в пересчете на этанол) (Dyson J.K., et al. 2014).

Таблица 2.

Симптомы, данные физикального обследования и лабораторные критерии НАЖБП

Симптомы	Данные физикального обследования	Лабораторные критерии
<i>Часто встречающиеся признаки:</i>		
Отсутствие симптоматики (у 48-100% пациентов)	Умеренная гепатомегалия	Повышение уровня АЛТ и АСТ в 2-4 раза Коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ) < 1 Незначительное повышение уровня щелочной фосфатазы у трети пациентов Уровень общего билирубина, альбумина и протромбиновое время в пределах нормы Повышенный уровень сывороточного ферритина
<i>Редко встречающиеся признаки:</i>		
Незначительная боль в правом подреберье Недомогание, слабость	Телеангиоэктазии Пальмарная эритема Гинекомастия Спленомегалия Асцит	Низкий титр антинуклеарных антител

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика позволяет дифференцировать форму НАЖБП. Так, в случае отсутствия цитолитического синдрома диагностируется стеатоз пече-

ни, наличие же цитолиза свидетельствует о процессе воспаления и соответствует НАСГ, активность которого определяется в зависимости от степени повышения печеночных трансаминаз (обычно не превышающих 2-4 нормы) (Choudhury J., Sanyal A.J. 2004). Крайне редко печеночные трансаминазы могут достигать десятикратного превышения референсного интервала, что требует дифференциальной диагностики с острым гепатитом, прежде всего вирусного генеза. При оценке соотношения уровня АЛТ и АСТ чаще отмечается преобладание АЛТ, в отличие от алкогольного гепатита, где в большем количестве случаев, напротив, уровень АСТ превышает уровень АЛТ. По данным ретроспективных исследований, при НАЖБП средний уровень АЛТ составляет 83 ЕД/л, а АСТ – 63 ЕД/л (Harrison S.A., et al. 2008). Для дифференцировки гистологически верифицированного НАСГ от стеатоза были предложены пороговые значения показателей АЛТ (>60 ЕД/л) и АСТ (>35,2 ЕД/л) (табл. 3) (Dvorak K., et al. 2014).

Так как пациенты с НАЖБП требуют длительного динамического наблюдения, а в зависимости от использования различных тест-систем референсные значения могут широко варьировать, целесообразно указывать, помимо абсолютного значения АЛТ и АСТ, во сколько раз превышена норма. Это позволяет проиллюстрировать динамику биохимических показателей на различных этапах наблюдения пациента.

Повышение уровня ЩФ и ГГТП, как правило, незначительно и не является специфическим для НАЖБП. Тем не менее, отмечается, что высокий уровень ГГТП является предиктором выраженного фиброза печени у пациентов с НАЖБП (Tahan V., et al. 2008). Уровень общего билирубина, альбумина и протромбиновое время не превышают границ референсных значений нормы. У пациентов с циррозом печени необходимо определение синтетической функции печени (альбумин, холинэстераза, протромбиновый индекс) для суждения о тяжести процесса.

НАЖБП является диагнозом исключения, поэтому при впервые заподозренном диагнозе необходимо исключение нарушения обмена меди (болезнь Вильсона-Коновалова), железа (гемохроматоз), маркеров

хронических вирусных гепатитов В и С. Нередко у пациентов с НАЖБП отмечается повышение ферритина (в среднем у 50% пациентов), а процент насыщения трансферина железом (НТЖ) повышен на 10% (*Torres D.M., Harrison S.A. 2015*). Эти находки чаще обусловлены наличием синдрома перегрузки железом, но при значении НТЖ $\geq 45\%$ необходимо проведение генетического тестирования для исключения наследственного гемохроматоза.

Чрезвычайно важным является исключение у пациентов маркеров вирусного гепатита С, т.к. в этом случае вирусное поражение может быть причиной возникновения и прогрессирования НАЖБП, особенно при инфицировании третьим генотипом вируса (*Abenavoli L., et al. 2014*).

При НАЖБП низкие титры антинуклеарных антител (ANA) или антител к гладкой мускулатуре (ASMA) выявляются в 23-36% случаев, что требует дифференциальной диагностики с аутоиммунными поражениями печени (*Torres D.M., Harrison S.A. 2015*). При этом уровень сывороточных IgG у пациентов с НАЖБП, как правило, в пределах нормы. Помимо комплексной оценки цитолитического синдрома в динамике этим пациентам для верификации диагноза необходимо проведение биопсии печени.

В рамках лабораторной диагностики НАЖБП целесообразно определение инсулинорезистентности для подтверждения генеза поражения печени в рамках метаболического синдрома. В клинической практике можно пользоваться следующими показателями:

- Уровень инсулина в плазме натощак. Значение показателя больше 18 мкЕд/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия; одновременное выявление повышенного уровня С-пептида подтверждает полученный результат.
- Гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности: расчет показателя HOMA-IR – инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл) \times глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)/22,5. Значение HOMA-IR $> 2,27$ указывает на инсулинорезистентность.

- Индекс Caro – отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкЕд/мл). При инсулинорезистентности индекс $< 0,33$.

Таблица 3.

Специфичность и чувствительность биохимических показателей для дифференцировки гистологически верифицированного НАСГ от стеатоза печени

Показатель	НАСГ, ЕД/л	Стеатоз, ЕД/л	Пороговое значение для дифференцировки (чувствительность и специфичность)
АЛТ	134,9 \pm 94,1	90,5 \pm 76,4	60 (71%, 60%)
АСТ	75,2 \pm 41,1	46,4 \pm 23,5	35,2 (71%, 55%)

Инструментальная диагностика

Не будет преувеличением сказать, что рутинным инструментальным методом визуализации состояния паренхимы печени является УЗИ органов брюшной полости. И хотя НАЖБП имеет целый ряд отличительных особенностей, тем не менее диагноз не может быть установлен на основании результатов УЗИ, а является следствием комплексного анализа клинико-лабораторных, анамнестических и инструментальных данных. Широкое диагностическое применение УЗИ обусловлено доступностью метода, его широким распространением и невысокой стоимостью (*Dyson J.K., et al. 2014*). УЗИ обладает достаточной степенью точности при диагностике НАЖБП, его чувствительность составляет 60-94%, а специфичность 66-97% (*Machado M.V., Cortez-Pinto H. 2013*). Однако у пациентов с морбидным ожирением (2-4-я степень) чувствительность и специфичность метода снижаются.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения (2016 г.), УЗИ является методом выбора при скрининге НАЖБП (рис. 4) (*EASL-EASD-EASO, 2016*).

Ультразвуковыми критериями, позволяющими заподозрить НАЖБП, являются:

- умеренное увеличение размеров печени;
- снижение экзогенности парехимы (так называемый эффект «яркой» печени);
- обеднение или отсутствие визуализации сосудистого рисунка;
- «затухание» ультразвукового луча (рис. 5).

Помимо УЗИ в рамках диагностики НАЖБП среди визуализационных методов исследования используются КТ и МРТ. По данным различных авторов, чувствительность КТ варьирует от 33 до 93% с позитивной предсказательной ценностью 62-76% (Saadeh S., et al. 2002; Torres D.M., Harrison S.A. 2015). Проведение КТ с болюсным усилением повышает информативность исследования. У пациентов с НАЖБП интенсивность контрастирования печени ниже, чем селезенки, поэтому паренхима органа выглядит темнее, чем селезенка (рис. 6). При нативном исследовании (без контрастирования) плотность печени значительно ниже обычных показателей, вплоть до минусовых чисел в единицах HU (норма 50-70 HU).

МРТ обладает большей чувствительностью, чем УЗИ органов брюшной полости, особенно при диагностике средневывраженного стеатоза печени (Fierbinteanu-Braticevici C., et al. 2010). При проведении исследования в T1-взвешенном режиме у пациентов с НАЖБП определяется эффект «яркой печени» (рис. 7). МРТ имеет чувствительность 80% и специфичность 95% для выявления стеатоза печени умеренной и тяжелой степени и чувствительность 85% и специфичность 100% при определении легкого стеатоза (Mazhar S.M., et al. 2009). Однако данное исследование редко используется в клинике из-за дороговизны и длительности проведения (Machado M.V., Cortez-Pinto H. 2013). Внедрение режима МРТ с определением протонной плотности жировой фракции печени (PTFF, proton density fat-fraction), характерной для стеатоза, является одним из наиболее перспективных направлений совершенствования визуализационной диагностики НАЖБП (Permutt Z., et al. 2012).

В настоящее время в клиническую практику при диагностике НАЖБП постепенно интегрируется ме-

тод протонной магнитно-резонансной спектроскопии (МРС). Эта неинвазивная методика обладает большими преимуществами перед другими визуализационными методами исследования в диагностике стеатоза печени. МРС базируется на принципе определения сигналов протонного резонанса, характерных для запасов триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах. В ходе верификационных исследований было выявлено, что уровень ТГ > 55,6 мг/г свидетельствует о наличии стеатоза печени (Szczepaniak L.S., et al. 2005).

Достаточно перспективным методом неинвазивной диагностики стеатоза у пациентов с НАЖБП является определение параметра затухания ультразвуковой волны (CAP, controlled attenuation parameter) (AlShaalan R., et al. 2015). Данный метод привлекателен тем, что одновременно можно измерить как степень стеатоза, так и фиброза печени, т.к. данная функция интегрирована в последнее поколение аппаратов непрямо́й эластометрии (Fibroscan FS-502). Технически методика заключается в определении затухания ультразвуковой волны датчиком «Probe-M» с частотой 3,5 МГц на глубине от 25 до 65 мм. Результаты исследования выражаются в цифровом значении в дБ/м и коррелируют со степенью стеатоза: S0 – нет стеатоза; S1 – минимальный стеатоз, менее 5% гепатоцитов со стеатозом; S2 – умеренный стеатоз, 6-32% гепатоцитов со стеатозом; S3 – выраженный стеатоз, 33-100% гепатоцитов со стеатозом. При чувствительности более 90% отсчетные показатели CAP составляют 215 дБ/м для S ≥ 1, 252 дБ/м для S ≥ 2, и 296 дБ/м для S3. В совокупности с неинвазивностью метод имеет достаточные основания для широкого применения в рутинной практике (de Lédinghen V., et al. 2012).

Другой перспективной методикой определения стеатоза печени у пациентов с НАЖБП является гепатосцинтиграфия с радиоксеноном (¹³³Xe). Меченый радиофармпрепарат активно концентрируется в жировых тканях, позволяя проводить идентификацию выраженности стеатоза печени. В недавнем ретроспективном исследовании было показано, что данный метод обладает 94,3% чувствительностью

и 87,5% специфичностью при диагностике НАЖБП (Al-Busafi S.A., et al. 2012). Тем не менее данная методика еще малоизучена у этой категории пациентов.

В связи с тем что НАЖБП является прогрессирующим заболеванием, ассоциированным с формированием фиброза и цирроза печени, важной клинической задачей является определение выраженности фибротических изменений печени у больных рассматриваемой патологией. В настоящее время доступно несколько неинвазивных инструментальных методов диагностики фиброза печени, характеризующихся рядом положительных и отрицательных сторон (табл. 4).

Таблица 4.

Сравнительная характеристика инструментальных неинвазивных методов диагностики фиброза печени

	Непрямая эластометрия (транзиентная эластография)	Акустическая импульсно-волновая (ARFI) эластография	МР-эластография
Единицы измерения	кПа	м/с	кПа
Преимущества	Быстрое получение результата	Может быть интегрирована в УЗ-аппараты экспертного класса	Высокая точность у пациентов с ожирением
Недостатки	Высокий риск неудачи измерения у пациентов с ожирением Высокая стоимость оборудования	Высокий риск неудачи измерения у пациентов с ожирением	Очень высокая стоимость оборудования Исследование требует длительного времени

Непрямая эластометрия (транзиентная эластография) печени является относительно новой неинвазивной методикой, позволяющей быстро оценить степень выраженности фиброза печени, в том числе в динамике. Метод основан на свойстве механического колебания волн, которые распространяются с разной скоростью в средах с разной плотностью (Sandrin L., et al. 2003; Морозов С.В. и др. 2013). При формировании участков фиброза плотность паренхимы печени повышается, что выражается в более высоких показателях эластичности в кПа (табл. 5)

(Bonder A., Afdhal N. 2014). За 15 лет этот метод завоевал популярность во многих регионах мира, однако его применение при НАЖБП лимитировалось технической невозможностью проведения измерения у пациентов с морбидным ожирением (Castera L., et al. 2010). Так, у больных с ИМТ > 30 кг/м² частота неудач при проведении идентификации фиброза печени варьируется от 3 до 16% (Angulo P., et al. 2007; Yoneda M., et al. 2008). Усовершенствование данной методики с внедрением нового датчика Probe XL позволило преодолеть описанные выше ограничения метода (Myers R.P., et al. 2012). Непрямая эластометрия является достаточно точным методом определения степени фиброза печени со средними показателями чувствительности и специфичности, равными 70% и 84% соответственно (Carey E., Carey W.D. 2010). Чувствительность методики повышается при определении умеренного и выраженного фиброза, а также цирроза печени (F2-F4), превышая 90%.

Альтернативными неинвазивными инструментальными методиками определения фиброза печени можно считать акустическую импульсно-волновую (ARFI) эластографию и магнитно-резонансную эластографию (МРЭ).

Таблица 5.

Корреляция значений непрямой эластометрии с фиброзом печени по классификации METAVIR

Стадия фиброза печени по METAVIR	Стандартные значения, кПа	Скорректированные значения для НАЖБП/НАСГ, кПа (Bonder A, Afdhal N. 2014)
F0	1,5-5,8	<7,0
F1	5,9-7,2	
F2	7,3-9,5	≥7,5
F3	9,6-12,5	≤10
F4	>12,5	≥14

Преимуществом методики ARFI эластографии перед непрямой эластометрией является ее возможность интегрирования в конвенционную УЗ-

систему экспертного класса с В-режимом (Dahl J.J., et al. 2007). Ультразвуковой датчик продуцирует акустический импульс, генерирующий сдвиговые волны, которые распространяются в ткань печени. Скорость проникновения сдвиговых волн увеличивается с жесткостью ткани и, соответственно, с тяжестью фиброза и измеряется в метрах в секунду (м/с) (Palmeri M.L., et al. 2011). В исследовании смешанной популяции пациентов с различными хроническими заболеваниями печени была продемонстрирована эквивалентная точность ARFI-эластографии и непрямой эластометрии (Ebinuma H., et al. 2011). У пациентов с НАЖБП показана высокая диагностическая точность ARFI эластографии при диагностике 3-й и 4-й стадии фиброза (AUROC = 0,97) (Yoneda M., et al. 2010).

Рисунок 4.

Диагностический алгоритм при подозрении на НАЖБП (EASL-EASD-EASO, 2016)



МРЭ также основана на принципе индукции сдвиговой волны в ткань печени и последующей регистрации ее отражения с формированием цветной эластограм-

мы. Эластограмма отражает скорость движения волны и эластичность ткани печени, измеряемой в кПа (рис. 8) (Macarini L., Stoppino L.P. 2013). Пилотное исследование МРЭ на смешанной популяции пациентов с различными хроническими заболеваниями печени показало высокую чувствительность (98%) и специфичность (99%) при определении фиброза в случае, если показатель эластичности превышает пороговое значение в 2,93 кПа (Yin M., et al. 2007). Отдельно стоит отметить, что МРЭ является высокочувствительной методикой для дифференциации различных стадий фиброза печени (чувствительность 85,4%, специфичность 88,4%) (Rustogi R., et al. 2012).

Рисунок 5.

УЗИ органов брюшной полости пациента с НАЖБП

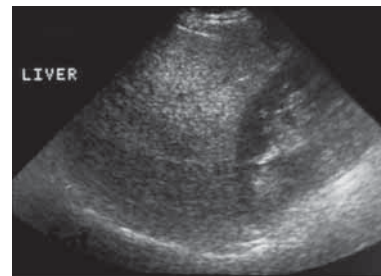


Рисунок 6.

КТ пациента с НАЖБП

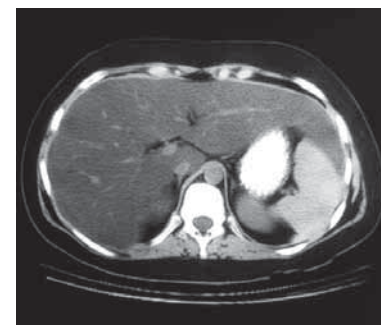


Рисунок 7.

МРТ в T1-взвешенном режиме пациента с НАЖБП

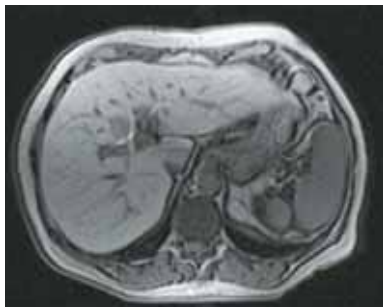
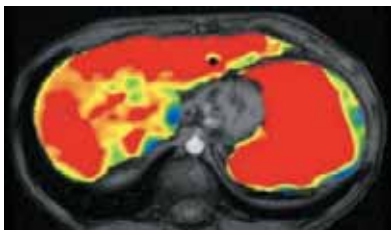


Рисунок 8.

МР-эластография пациента с фиброзом печени F3



Биопсия печени

В связи с тем что НАЖБП – это прежде всего морфологические изменения в печени, то базисом диагностики, казалось бы, должна являться биопсия органа. Однако вопрос о необходимости проведения биопсии печени всем пациентам с НАЖБП продолжает обсуждаться. Ряд специалистов придерживается мнения, что биопсия печени является «золотым» стандартом диагностики НАЖБП, так как этот метод позволяет установить наличие стеатоза печени и дать оценку воспалению, печеночно-клеточному повреждению и фиброзу (Ahmed M. 2015). Тем не менее важно отметить, что биоптат представлен лишь ограниченным участком паренхимы печени, а поэтому трактовка патоморфологических данных может быть достаточно условна.

Гистологически при НАЖБП наблюдается макроvezикулярный стеатоз, баллонная дистрофия гепатоци-

тов с лобулярным воспалением и возможным присутствием телец Маллори (Law K., Brunt E.M. 2010; Brunt E.M., Tiniakos D.G. 2010). Патоморфологические изменения в гепатоците на начальной стадии заболевания представляют собой интрацитоплазматическое накопление триглицеридов в виде небольших вакуолей (липосом). На более поздних стадиях размер вакуолей увеличивается, что приводит к смещению ядра клетки к периферии (Brunt E.M., Tiniakos D.G. 2010). При НАСГ воспалительная реакция определяется мононуклеарно-нейтрофильными внутридольковыми инфильтратами (рис. 9). Баллонная дистрофия гепатоцитов и фиброз, как правило, преобладают в 3-й зоне печеночной доли (Harmon R.C., et al. 2011). Фиброз печени в ранней стадии перипортальный и перисинусоидальный, который со временем трансформируется в «мостовидный» с образованием соединительнотканых септ. В случае исхода заболевания в цирроз печени баллонная дистрофия и стеатоз могут отсутствовать.

Для унифицирования различных патоморфологических маркеров НАЖБП были разработаны гистологические критерии. В клинической практике наиболее часто применяют индекс гистологической активности NAS (табл. 6) (Kleiner D.E., et al. 2005). Количество баллов ≥ 5 при наличии стеатоза и баллонной дистрофии гепатоцитов принято считать достоверным диагностическим признаком НАСГ, однако у ряда пациентов возможно наличие НАСГ с более низким уровнем баллов по данной шкале. Фиброз печени гистологически оценивается отдельно с дискриминацией на различные подтипы (табл. 7) (Kleiner D.E., et al. 2005). Для более точной гистологической оценки НАЖБП относительно недавно в практику была введена шкала гистологической активности SAF (табл. 8), представляющая собой дифференцированную гистологическую оценку стеатоза, активности воспаления и фиброза (Bedossa P., et al. 2012). При показателе активности воспаления $A \geq 2$ баллов диагноз НАСГ становится достоверным.

Препятствием к широкому внедрению биопсии печени в клиническую практику является ее инвазивность, ассоциированная как с дискомфортом пациен-

та, так и с потенциальной угрозой кровотечения (в силу особенностей кровоснабжения органа кровотечения могут быть достаточно обильны). Исходя из вышесказанного, биопсию печени следует рассматривать в трудных дифференциально-диагностических случаях как метод, дополняющий комплекс неинвазивных методов исследования.

Таблица 6.

Индекс гистологической активности NAS (2005 г.)

Гистологический признак	Баллы	Интерпретация
Стеатоз	0	< 5%
	1	5-33%
	2	34-66%
	3	>66%
Баллонная дистрофия	0	Отсутствует
	1	Небольшое количество гепатоцитов
	2	Большая часть гепатоцитов
Лобулярное воспаление	0	Отсутствует
	1	1-2 очага в поле зрения $\times 200$
	2	2-4 очагов поле зрения $\times 200$
	3	>4 очагов в поле зрения $\times 200$

Расчет активности (0-8 баллов):
 0-2 балла: скорее всего не НАСГ
 3-4 балла: промежуточный результат
 5-8 баллов: скорее всего НАСГ

Таблица 7.

Гистологическая оценка фиброза печени при НАЖБП

Фиброз	Расшифровка
0	Отсутствует
1a	Слабовыраженный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны
1b	Умеренный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны
1c	Перипортальный/портальный фиброз
2	Перисинусоидальный и перипортальный/портальный фиброз
3	«Мостовидный» фиброз
4	Цирроз

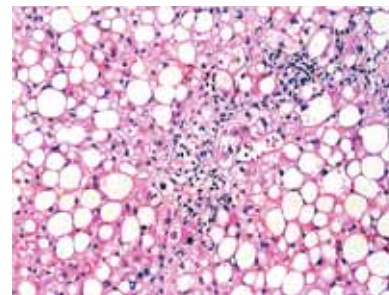
Таблица 8.

Шкала гистологической активности SAF (2012 г.)

Стеатоз (S)	
S0	<5%
S1	5-33%
S2	34-66%
S3	>67%
Активность воспаления (A)	
A0	Рассчитывается по сумме баллов баллонной дистрофии (0: нормальные гепатоциты; 1: кластеры гепатоцитов с признаками баллонной дистрофии; 2: кластеры гепатоцитов с увеличенными клетками (≥ 2 раза) с признаками баллонной дистрофии) и лобулярного воспаления (0: нет; 1: ≤ 2 очагов в поле зрения $\times 20$; 2: > 2 очагов в поле зрения $\times 20$).
A1	
A2	
A3 (≥ 3 баллов)	
Фиброз (F)	
F0	Отсутствует
F1	Слабовыраженный и умеренный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны или портальный фиброз
F2	Перисинусоидальный и перипортальный фиброз без «мостиков»
F3	«Мостовидный» фиброз
F4	Цирроз

Рисунок 9.

Гистологический препарат печени пациента с НАСГ (окраска гематоксилин и эозин, увеличение $\times 100$)



Клинические индексы для предиктивной оценки стеатоза и фиброза печени

В настоящее время для предиктивной неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза печени у паци-

ентов с НАЖБП было предложено множество тестов/индексов, основанных на моделях соотношения рутинных клинических и лабораторных показателей пациента.

Для диагностики стеатоза был предложен тест NLFS (NAFLD liver fat score), который рассчитывается по формуле: $NLFS = -2,89 + 1,18 \cdot \text{метаболический синдром (да = 1, нет = 0)} + 0,45 \cdot \text{СД2 (да = 2, нет = 0)} + 0,15 \cdot \text{инсулин (мЕд/л)} + 0,04 \cdot \text{АСТ (Ед/л)} - 0,94 \cdot \text{АСТ/АЛТ}$. В крупной когорте пациентов (470 человек) было показано, что значение $NLFS > -0,640$ свидетельствует в пользу НАЖБП с чувствительностью 86% и специфичностью 71% с точностью $AUROC = 0,86$ (Kotronen A., et al. 2009). Другой моделью оценки стеатоза является индекс HIS (Hepatic steatosis index), рассчитываемый по формуле: $HIS = 8 \cdot (\text{АЛТ} / \text{АСТ отношение}) + \text{ИМТ} + 2$ (если женщина) +2 (если имеется сахарный диабет). Пороговое значение $HIS > 36,0$ свидетельствует в пользу наличия стеатоза печени у пациента с чувствительностью 93,1% и специфичностью 92,4% с точностью $AUROC = 0,812$ (Lee J.H., et al. 2010). В недавнем клиническом исследовании при сравнении MPC с индексами NLFS и HIS была показана более низкая точность этих предиктивных моделей с показателем $AUROC = 0,70$ и $0,79$ соответственно (Kahl S., et al. 2014).

Безусловно, данные индексы не могут заменить инструментальную диагностику стеатоза печени и биопсию, однако могут служить вспомогательными инструментами в трудных клинических ситуациях, а также в случае недавнего поступления пациента в стационар.

В рамках диагностики фиброза печени также было разработано несколько прогностических моделей, позволяющих произвести дискриминацию пациентов с выраженным фиброзом и циррозом (F3-F4). Наиболее известные индексы APRI, BARD, NFS и FIB-4 были валидированы на популяциях пациентов с НАЖБП, при этом наибольшая диагностическая точность при определении фиброза F3-F4 ($AUROC \geq 0,80$) была продемонстрирована последними тремя тестами (табл. 9) (Angulo P., et al. 2007; Loaeza-del-Castillo A., et al. 2008; Shah A.G., et al. 2009; McPherson S., et al. 2013).

Все эти простые тестовые модели для определения выраженного фиброза печени имеют хороший показатель отрицательной прогностической ценности (NPV) и, следовательно, с достаточной вероятностью могут исключить выраженный фиброз у больных с НАЖБП, которые имеют низкие баллы по этим индексам. Тем не менее показатель положительной прогностической ценности (PPV) для этих индексов является скромным (в пределах от 27 до 79%), поэтому для точной верификации фиброза печени у пациентов с высокими баллами необходимо проведение дополнительных исследований (McPherson S., et al. 2010).

Таблица 9.

Индексы для оценки фиброза печени у пациентов с НАЖБП

Шкала	Показатели	Расчет	Интерпретация
APRI	АСТ Количество тромбоцитов	$\text{АСТ}/(\text{верхний предел нормы АСТ}) * 100 / \text{тромбоциты} (10^9/\text{л})$	Значение $>1,5$ свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью $AUROC 0,56$ Значение $<0,3$ свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
BARD	ИМТ АСТ/АЛТ СД 2 типа	Сумма переменных: 1. ИМТ $\geq 28 = 1$ балл; 2. АСТ/АЛТ $\geq 0,8 = 2$ балла; 3. СД 2-го типа = 1 балл	Значение ≥ 2 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью $AUROC 0,81$ Значение 0-1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
NFS	Возраст Гипергликемия ИМТ Количество тромбоцитов Альбумин АСТ/АЛТ	$-1,675 + 0,037 * \text{возраст (лет)} + 0,094 * \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 * \text{гипергликемия или СД (да=1, нет=0)} + 0,99 * \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 * \text{тромбоциты} (x 10^9/\text{л}) - 0,66 * \text{альбумин (г/дл)}$	Значение $>0,676$ свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью $AUROC 0,88$ Значение $\leq 1,455$ свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
FIB-4	Возраст АСТ АЛТ Количество тромбоцитов	$\text{Возраст} * \text{АСТ (Ед/л)} / \text{тромбоциты} (x 10^9/\text{л}) * \sqrt{\text{АЛТ (Ед/л)}}$	Значение $>2,67$ свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью $AUROC 0,80$ Значение $<1,3$ свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4

Перспективные биологические маркеры

В последние несколько лет в медицине отмечен существенный прогресс в области разработки неинвазивных биологических маркеров, позволяющих оценивать тяжесть некровоспалительных процессов и фиброза печени у пациентов с НАЖБП.

Одним из наиболее изучаемых биомаркеров НАЖБП является адипонектин – гормон, вырабатываемый жировой тканью. Сывороточный уровень адипонектина у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа ниже, чем у контрольных лиц (норма 9 мкг/мл для женщин и 6 мкг/мл для мужчин) (*Arita Y., et al. 1999; Weyer C., et al. 2001; Vega GL, Grundy SM. 2013*). В ходе ряда исследований популяции пациентов с НАЖБП также была продемонстрирована сниженная сывороточная концентрация адипонектина, уровень которого коррелировал с тяжестью гистологической картины, в частности с некровоспалением гепатоцитов (*Musso G., et al. 2005; Polyzos S.A., et al. 2011; Finelli C., Tarantino G. 2013*). Исходя из вышесказанного, адипонектин рассматривается в качестве неинвазивного предиктора прогрессирования НАЖБП.

Как известно НАСГ ассоциирован с активизацией процесса апоптоза, ввиду чего определение сывороточных маркеров этого процесса гибели клеток может иметь перспективы в рамках дифференцировки обычного стеатоза печени от НАСГ (*Feldstein A.E., et al. 2003*). При апоптозе активированные каспазы расщепляют различные интрацеллюлярные субстраты, в том числе и цитokerатин 18 (СК18) – главный промежуточный филамент гепатоцитов. Расщепленные фрагменты СК18 поступают в кровоток и могут быть детектированы методом иммуноферментного анализа (ИФА) с количественным определением антител М30 (*Bantel H., et al. 2001*). Антитела М30 избирательно распознают неопитоп СК18 в его фрагментах, подвергшихся расщеплению каспазами. Клинические исследования, проведенные к настоящему времени показали, что антитела М30 с достаточной точностью могут идентифицировать пациентов с НАСГ (*Feldstein A.E., et al. 2009; Tamimi T.I., et al. 2011*). Количество расщепленных фрагментов СК18 более 279 ЕД/л позволяет дифференцировать НАСГ с чувствительностью 71% и специфичностью 85% (*Feldstein A.E., et al. 2009*). Другой метод ИФА с количественным определением антител М65 позволяет определить, как расщепленные, так и интактные фрагменты СК18. Методика показала обнадеживающие результаты в пилотных исследованиях, однако необходимо их подтверждение в более крупных работах (*Tamimi T.I., et al. 2011; Joka D., et al. 2012*).

Неинвазивным биологическим маркером фиброза печени является гиалуриновая кислота (ГК) – несulfированный гликозамингликан, синтезируемый звездчатыми клетками печени. В исследовании популяции детей с НАЖБП было продемонстрировано, что сывороточный показатель $ГК \geq 2100$ нг/мл свидетельствует о значительном фиброзе печени (F2, F3, F4) с точностью AUROC = 0,95 (*Nobili V., et al. 2010*). Другим маркером фиброза печени является N-терминальный пептид проколлагена III (PIIINP) – продукт расщепления коллагена. В исследовании 172 пациентов с НАЖБП уровень PIIINP позволял довольно точно дифференцировать выраженность фиброза (AUROC 0,77–0,82 у пациентов с фиброзом и F0-2 и AUROC 0,82–0,84 у пациентов с фиброзом F0-3) (*Tanwar S., et al. 2013*). В настоящее время доступны коммерческие комплексные биохимические панели для диагностики фиброза печени, такие как «ФиброТест» и его аналоги. При НАЖБП данная панель демонстрирует умеренную диагностическую точность (AUROC 0,75–0,86 для фиброза F2-4 и 0,81–0,92 для фиброза F3-4) (*Ratzui V., et al. 2006*).

Лечение

Диетотерапия и модификация образа жизни

С учетом того что НАЖБП сопряжена с целым рядом метаболических нарушений, современная терапия должна быть комплексной, направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический про-

цесс. Тем не менее в настоящий момент оптимальная терапия НАЖБП до сих пор не разработана. Большинство клинических исследований, завершенных к настоящему времени, оценивающих эффективность различных лечебных протоколов, к сожалению, имеют небольшую выборку пациентов, гетерогенные критерии включения и конечные точки, что затрудняет их сравнительный анализ и последующую систематизацию.

Крайне важным в аспекте лечения НАЖБП является тщательно собранный лекарственный анамнез. В случае если пациент принимает по показанию других специалистов потенциально гепатотоксичные средства, необходимо решить вопрос о замене этих лекарств на возможные аналоги, обладающие меньшим гепатотоксичным потенциалом.

Согласно современным рекомендациям диетотерапия и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с НАЖБП. Во многих исследованиях доказана способность гипокалорийной диеты и физических упражнений уменьшать выраженность стеатоза и процессов некровоспаления при НАЖБП (*Torres D.M., Harrison S.A. 2015*).

У пациентов с избыточной массой тела или ожирением снижение массы тела на 7–10% является облигатным условием для клинически значимого регресса некровоспалительных изменений в печени. Предпочтительно снижение калоража пищи на 500–1000 ккал для достижения динамики снижения веса в 0,5–1 кг/нед (*EASL–EASD–EASO, 2016*). Пациентам с НАЖБП подходит средиземноморский тип питания: потребление большого количества фруктов (с учетом их калорийности), овощей, рыбы, ограничение потребления жирного «красного» мяса. Учитывая негативную роль фруктов и насыщенных жиров рекомендуется ограничение их потребления у пациентов с НАЖБП (*Ouyang X., et al. 2008*).

Пациентам с НАЖБП необходимо увеличение физической активности. Показаны умеренные аэробные нагрузки длительностью 150–200 минут в неделю (ходьба в среднем темпе, плавание, езда на велосипеде). Регулярная физическая активность позволяет добиться

редукции висцерального ожирения, уменьшения уровня триглицеридов и концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, а также уменьшения инсулинорезистентности (*Ismail I., et al. 2012; Houghton D., et al. 2016*). Помимо аэробных, силовые тренировки также успешно позволяют добиться регресса массы тела и улучшения гистологической картины печени (*Hallsworth K., et al. 2011; Houghton D., et al. 2016*).

Наилучший эффект при терапии НАЖБП достигается при комбинировании гипокалорийной диеты с физическими упражнениями. Согласно результатам небольшого рандомизированного исследования, включившего в себя 31 пациента с НАСГ, при соблюдении в течение 4 недель гипокалорийной диеты, систематических аэробных физических упражнений (тренировки 3 раза в неделю длительностью 45–60 минут каждая) у пациентов через год было выявлено значительное улучшение гистологической картины, а также снижение степени висцерального ожирения (на 12%), уменьшение уровня триглицеридов в печени (на 21%) и свободных жирных кислот в плазме крови (*Johnson N.A., et al. 2009*).

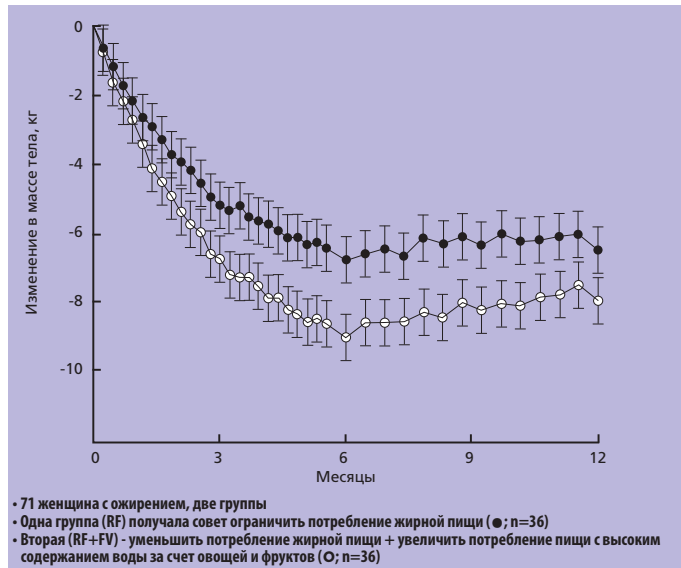
В рамках диетотерапии возможно применение диеты с низким содержанием жиров (<30% общей калорийности исходит от жиров), диеты с низким содержанием углеводов (<60 г углеводов в сутки), а также низкокалорийной диеты (800–1500 ккал/сут). Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований не выявил достоверных различий в эффективности между этими тремя типами диет. Использование очень низкокалорийной диеты (<500 ккал/сут) не рекомендуется у пациентов с НАЖБП, т.к. активирует воспаление и фиброгенез в печени, несмотря на редукцию стеатоза.

В настоящее время в современной диетологии в рамках терапии избыточной массы тела происходит смещение фокуса от роли соотношения нутриентов пищи и функциональных ингредиентов в сторону целой диеты и пищевого поведения. В первую очередь акцент делается на удовлетворяющих пациента порциях пищи с меньшим содержанием калорий, но при этом богатой нутриентами.

Приоритет отдается пище с низкой энергетической емкостью. Для снижения энергетической емкости пищи целесообразно увеличение количества пищи с высоким содержанием воды (прием воды отдельно от пищи не оказывает эффекта), уменьшение количества потребляемого жира и уменьшение количества простых сахаров. В исследовании, в котором сравнивалась эффективность двух диетических режимов (RF – ограничение потребления жирной пищи и RF+FV – ограничение потребления жирной пищи и одновременно увеличение потребления пищи с высоким содержанием воды), у женщин с ожирением было продемонстрировано более выраженное достоверное снижение веса тела пациенток во второй группе (RF+FV) ($6,4 \pm 0,9$ кг vs. $7,9 \pm 0,9$ кг, $p=0,002$) (рис. 9) (Ello Martin J.A., et al. 2007).

Рисунок 9.

Увеличение доли продуктов, богатых водой, приводит к более выраженному снижению массы тела



Практически все современные диеты, включая коммерческие, рекомендуют прием большого количества

пищевых волокон (20–30 г в сутки). Однако важно отметить, что продукты, имеющие высокое содержание пищевых волокон, все равно содержат дополнительные калории за счет других компонентов, что требует углубленного учета калорийности рациона при составлении плана диетотерапии. В этой связи целесообразно применение псиллиума (Мукофальк) как оптимального волокно-пищевого модификатора в программах снижения веса, т.к. этот препарат обладает минимальной калорийностью (0,1 ккал/100 г) и на 100% состоит из мягких пищевых волокон. Важно отметить, что псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду. Так, 1 грамм псиллиума связывает 40 мл в воды, а 1 пакетик Мукофалька связывает 150-200 мл воды.

Мукофальк является источником пищевых волокон, уникальным по своему составу, пищевые волокна Мукофалька состоят из трех фракций, каждая из которых обеспечивает собственный терапевтический эффект:

- фракция А (30%) – фракция, не ферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем);
- гель-формирующая фракция В (55%) – частично ферментируемая фракция, обеспечивающая образование слизи;
- фракция С (15%) – быстроферментируемая кишечными бактериями фракция, при распаде образуются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), являющиеся энергетическим субстратом для нормальной микрофлоры и клеток эпителия кишечника.

При приеме псиллиума перед основными приемами пищи он увеличивает время пребывания пищи в желудке, объем пищи и тем самым снижает калорийность питания, необходимого для поддержания пищевого комфорта. Другой механизм действия псиллиума при ожирении – адсорбция части жиров и холестерина из пищи.

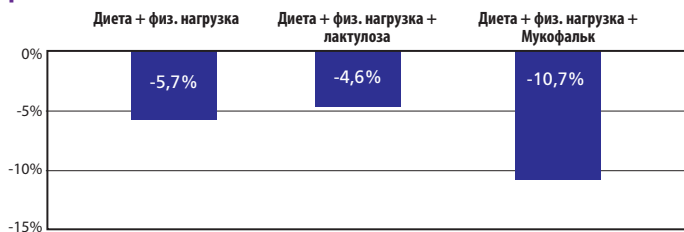
По данным НИИ диетологии и диетотерапии (г. Самара), включение в терапию пациентов с ожирением препарата Мукофальк потенцирует эффект снижения

избыточной массы тела (Гинзбург М.М. 2010). Эти данные были подтверждены в работе Комиссаренко И.А. и соавт., показавшей тенденцию к регрессии ИМТ у пациентов с ожирением, принимающих псиллиум в течение 18 мес. Наиболее значимым, в среднем на 11,6% (с 32,7±1,9 до 28,9±0,087 кг/м²), и статистически достоверным уменьшение ИМТ было в группе больных, у которых он изначально составлял 30–34,9 кг/м² (Комиссаренко И.А. и др. 2014).

В нашем собственном исследовании включение псиллиума в дополнение к диете и физическим нагрузкам у больных с ожирением и функциональными запорами приводило к более выраженному снижению массы тела у таких пациентов, тогда как включение в схему терапии препаратов лактулозы не давало подобного дополнительного эффекта (рис. 10) (Маевская Е.А. и др. 2016).

Рисунок 10.

Относительное снижение массы тела через 6 месяцев терапии у пациентов с ожирением и функциональными запорами



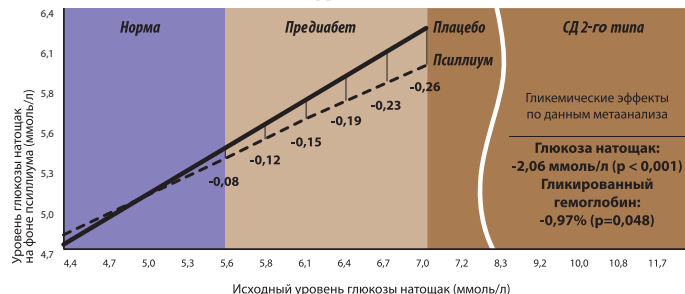
Важно отметить, что для диетотерапии с включением Мукофалька свойственен эффект снижения уровня холестерина и его атерогенной фракции ЛПНП, если они исходно повышены. Механизм снижения холестерина в сыворотке крови и нормализации липидного и углеводного обмена связан с адсорбцией в кишечнике жиров, желчных кислот и холестерина. При приеме Мукофалька в тонкой кишке гель-формирующая фракция псиллиума связывает желчные кислоты. В результате снижается их реабсорбция и увеличивается их экскреция с калом, что, в свою очередь, приводит к снижению

уровня холестерина в крови. Фактически псиллиум выступает в роли препарата – секвестранта желчных кислот, обеспечивая снижение уровня холестерина и ЛПНП до 1 ммоль/л по данным исследований.

Отдельно стоит отметить, что терапия псиллиумом положительно влияет на углеводный обмен, что особенно актуально в рамках терапии пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП. Прием псиллиума уменьшает набор веса и увеличивает чувствительность к инсулину при СД 2-го типа и ожирении. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании назначение 10 г псиллиума в день (3 пакетика Мукофалька) в течение 8 недель приводило к достоверному снижению уровня глюкозы в крови на 11% по сравнению с плацебо (Anderson J.W., et al. 1999). Более того, в недавно опубликованном метаанализе было продемонстрировано, что длительный прием псиллиума оказывает существенное положительное влияние на показатели уровня глюкозы натощак в среднем на 2,06 ммоль/л (–37,0 мг/дл; p<0,001) и гликированного гемоглобина почти на 1% (–0,97% (–10,6 ммоль/моль); p=0,048) у пациентов с СД 2-го типа. Аналогичная тенденция была выявлена и у лиц с предиабетом, хотя абсолютное снижение в этом случае было менее выражено (рис. 11). Важно отметить, что у лиц с эугликемией псиллиум не приводит к снижению уровня глюкозы (Gibb R.D., et al. 2015).

Рисунок 11.

Влияние псиллиума на уровень глюкозы у лиц с эугликемией, предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа по данным метаанализа 35 исследований



Таким образом, включение псиллиума в состав диеты позволяет оказывать комплексное действие на патогенез заболевания, на что также направлена и фармакотерапия различными группами препаратов:

- улучшить переносимость диеты за счет наполнения желудка и уменьшения съедаемой пищи;
- обеспечить снижение уровней холестерина и эндотоксемии за счет сорбционных свойств;
- оказать позитивное влияние на инсулинорезистентность и углеводный обмен.

Актуальность включения в диетотерапию пациентов с НАЖБП омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) остается дискуссионной. На сегодняшний день еще не проведено проспективных работ в этом направлении, однако метаанализ 9 ретроспективных исследований (335 пациентов) показал, что добавление в рацион омега-3-ПНЖК способствует регрессии стеатоза печени, хотя гистологически подтвержденных данных к настоящему моменту получено не было (*Parker H.M., et al. 2012*). Тем не менее в другом метаанализе, включившем 11 РКИ (39 044 пациентов), было продемонстрировано, что включение омега-3-ПНЖК в рацион приводит к снижению общей смертности, в том числе и от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (*Marik P.E., Varon J. 2009*). Таким образом, в условиях отсутствия идеальной терапии включение в рацион омега-3-ПНЖК представляется значимым в рамках диетотерапии пациентов с НАЖБП.

В крупных ретроспективных исследованиях было показано, что регулярное употребление кофе ведет к снижению риска развития фиброза печени у лиц с алкогольной болезнью печени и хроническим гепатитом С (*Klatsky A.L., Armstrong M.A. 1992; Freedman N.D., et al. 2009*). Недавнее проспективное кросс-секционное исследование свидетельствует об аналогичном положительном эффекте у пациентов с НАЖБП (*Zelber-Sagi S., et al. 2015*). Более того, в последнем метаанализе было показано, что риск развития НАЖБП значительно ниже у лиц, регулярно употребляющих кофе (ОШ 0,71; 95% ДИ, 0,60-0,85) (*Wijarnpreecha K., et al. 2016*). При употреблении других кофеиносодержащих продуктов

и декофеинизированного кофе подобных закономерностей обнаружено не было.

Фармакотерапия

В настоящее время ни один из исследованных при НАЖБП лекарственных препаратов не показал достаточной эффективности и/или безопасности, что объясняет отсутствие каких-либо лекарственных средств в международных рекомендациях. Применяемые на сегодняшний день препараты в рамках терапии НАЖБП чаще всего назначаются с целью снижения массы тела, редукции инсулинорезистентности и уменьшения степени повреждения печени.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения, фармакотерапия должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени ($\geq F2$). Пациентам с менее выраженной формой НАЖБП, но с наличием маркеров, способствующих прогрессии заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, устойчивое повышение АЛТ), также может потребоваться назначение фармакотерапии (*EASL–EASD–EASO, 2016*).

Препараты, снижающие массу тела. В настоящее время наиболее изученным препаратом для снижения массы тела у пациентов с НАЖБП является орлистат. Препарат ингибирует желудочную и панкреатическую липазы, что способствует уменьшению всасывания жиров в тонкой кишке примерно на 30%. Показанием к его применению является ИМТ не менее 30 кг/м², отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. Пилотные исследования на когорте пациентов с НАЖБП продемонстрировали обнадеживающие результаты, однако крупные РКИ орлистата показали сопоставимую эффективность препарата с плацебо в рамках снижения массы тела (*Zelber-Sagi S., et al. 2006; Harrison S.A., et al. 2009*). Эффективность других препаратов, направленных на снижение массы тела, в популяции пациентов с НАЖБП еще не исследована.

Препараты с антиоксидантной активностью.

Одним из звеньев патогенеза НАЖБП являются оксидативный стресс и перекисное окисление липидов. В связи с этим логичным представляется назначение пациентам препаратов с антиоксидантной активностью. Наиболее изученными в рамках терапии НАЖБП являются витамины Е и С.

Однако проведенные к настоящему времени РКИ в этом направлении продемонстрировали достаточно гетерогенные результаты. Терапия витамином Е (800-1000 мг/сутки) приводит к положительной динамике печеночных трансаминаз, однако совершенно не влияет на гистологическую картину (*Harrison S.A., et al. 2003*). В небольших пилотных исследованиях была показана эффективность комбинированной терапии витамином Е и витамином С в регрессе фиброза печени. Однако крупное РКИ не продемонстрировало регресса фиброза печени, несмотря на достигнутое улучшение гистологической картины: снижение стеатоза, регрессии баллонной дегенерации гепатоцитов и признаков воспаления по сравнению с группой плацебо (*Sanyal A.J., et al. 2010*). Следует отметить, что длительное применение витамина Е в высоких терапевтических дозах сопряжено с повышением риска развития геморрагического инсульта, рака простаты и общей летальности в популяции (*Miller E.R., et al. 2005; Lippman S.M., et al. 2009; Schurks M., et al. 2010*). По мнению ряда специалистов, с учетом риска развития потенциальных побочных эффектов нецелесообразно широкое назначение витамина Е пациентам с НАЖБП.

Препараты, направленные на коррекцию инсулинорезистентности. Прямая взаимосвязь между гиперинсулинемией и развитием НАЖБП обуславливает целесообразность использования ряда гипогликемических средств, влияющих на инсулинорезистентность: бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон). Все вышеперечисленные классы препаратов в ряде клинических исследований оправдали свое назначение в комплексной терапии НАЖБП. Однако, безусловно, каждая группа лекарственных средств имеет как свои положительные, так и отрицательные стороны.

В пилотных исследованиях было показано, что метформин снижает инсулинорезистентность, выраженность стеатоза печени и гепатомегалию у пациентов с НАЖБП. Однако отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени и в настоящее время применение этого препарата в рамках лечения НАЖБП не рассматривается (*Nair S., et al. 2004; Haukeland J.W., et al. 2009*). Тем не менее применение этого препарата оправдано у пациентов с СД 2-го типа, который в 50% случаев выявляется у пациентов с НАЖБП. Более того, в метаанализе было показано, что применение метформина у пациентов с СД ассоциировано со статистически значимой регрессией риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ОШ 0,38; 95% ДИ: 24-0,59, $P < 0,0010$) (*Zhang Z.J., et al. 2012*).

Применение тиазолидиндионов ассоциировано с целым спектром метаболических изменений, включая повышение чувствительности жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшение уровня триглицеридов, повышение экспрессии транспортеров глюкозы. По данным нескольких РКИ, проведенных к настоящему времени, терапия пиоглитазоном у пациентов с НАЖБП в дозе 30-45 мг/сут приводила к регрессу синдрома цитолиза, стеатоза и инсулинорезистентности, а также приводила к нормализации гистологической картины по сравнению с плацебо (*Belfort R., et al. 2006; Ratziu V., et al. 2008; Aithal G.P., et al. 2008; Sanyal A.J., et al. 2010*). Недавно завершённое РКИ с периодом проспективного наблюдения 18 месяцев подтвердило стабильные отдаленные результаты терапии пиоглитазоном в дозе 45 мг/сут у пациентов с НАСГ, выражающиеся в нормализации гистологических маркеров заболевания (*Cusi K., et al. 2016*).

Антигипертензивные препараты. Около 70% пациентов с НАЖБП страдают АГ (*Marchesini G., et al. 2003*). Предполагается, что фармакологическое влияние на ренин-ангиотензиновую систему (РАС) может оказывать благоприятное воздействие на состояние печени у пациентов с НАЖБП. Звездчатые клетки пече-

ни (клетки Ито), участвующие в процессе фиброгенеза, обладают РАС для предотвращения апоптоза, поэтому препараты, индуцирующие апоптоз клеток Ито, могут оказывать антифибротический эффект. Блокировка РАС приводит к регрессии процесса фиброгенеза в экспериментальных моделях (*Battler R., et al. 2003; Paschos P., et al. 2012*). Блокаторы рецепторов ангиотензина II – телмисартан и валсартан снижают уровень печеночных трансаминаз и повышают уровень чувствительности тканей к инсулину у пациентов с НАСГ. Кроме того, терапия телмисартаном существенно снижает гистологическую активность НАСГ и проявления фиброза (*Georgescu E.F., et al. 2009*). Крупных РКИ с применением этих препаратов в популяции пациентов с НАЖБП в настоящий момент нет.

Гиполипидемические препараты. Коррекция липидного профиля у пациентов с НАЖБП является важным звеном терапии, так как снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии и ассоциированную с ней смертность. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения, статины могут быть использованы в рамках терапии НАЖБП для коррекции ассоциированной дислипидемии и снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). При этом статины не оказывают положительного или отрицательного влияния на состояние печени (*EASL–EASD–EASO, 2016*).

Другое гиполипидемическое средство – эзетимиб – продемонстрировало обнадеживающие результаты в экспериментальных моделях, а также в пилотном клиническом исследовании с участием 24 пациентов с НАЖБП (*Nozaki Y., et al. 2009; Park H., et al. 2011*). Однако в недавно завершеном РКИ эффективность эзетимиба в регрессе цитолитического синдрома и стеатоза оказалась сопоставимой с плацебо (*Loomba R., et al. 2015*).

Цитопротективные препараты. С целью уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента в рамках терапии НАЖБП используются цитопротекторы различного действия.

Пентоксифиллин – цитопротектор, ингибирующий синтез провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , тем самым уменьшая синтез активных форм кислорода. Помимо этого, препарат *in vitro* снижает активность звездчатых клеток печени, что может свидетельствовать о его антифибротическом эффекте (*Romanelli R.G., et al. 1997*). В проведенных клинических исследованиях на небольших когортах пациентов с НАЖБП было показано, что терапия пентоксифиллином приводит к уменьшению уровней АСТ и АЛТ, а также к регрессу стеатоза и баллонной дистрофии гепатоцитов (*Zein C.O., et al. 2011; Van Wagner L.B., et al. 2011*).

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является эффективным цито- и гепатопротектором. На сегодняшний день расшифрованы различные эффекты УДХК, являющиеся базисом для применения данного препарата у пациентов с различными формами НАЖБП. УДХК обладает цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим, и антифибротическим эффектами (*Mas N., et al. 2008; Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. 2011; Маев И.В. и др. 2012*).

Цитопротективный эффект определяется способностью УДХК встраиваться в фосфолипидный слой плазмолеммы, делая ее устойчивее в отношении повреждающих факторов (гидрофобные желчные кислоты, токсические продукты метаболизма этанола). Антиапоптотический эффект УДХК связан с угнетением митохондриального пути апоптоза за счет блокировки высвобождения митохондриального цитохрома С в цитозоль клетки и последующего образования апоптосомы (*Amaral J.D., et al. 2009*). Иммуномодулирующее действие УДХК основано на снижении синтеза ряда провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6; TNF α , IFN γ). В ряде экспериментальных моделей были также установлены антиоксидантный и антифибротический эффект УДХК, однако более точные механизмы данных процессов продолжают обсуждаться (*Lukivskaya O., et al. 2006; Mas N., et al. 2008*).

На текущий момент УДХК обладает самой широкой доказательной базой при терапии НАСГ среди других

гепатопротекторных препаратов (табл. 10) (Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. 2011). Систематический обзор 12 РКИ (7 исследований – монотерапия УДХК, 5 – комбинация с другими препаратами; всего 1160 пациентов) продемонстрировал, что монотерапия УДХК вела к улучшению функции печени в 5 исследованиях и уменьшала выраженность стеатоза и фиброза в двух. В свою очередь, все 5 исследований, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в двух из них констатировано уменьшение стеатоза и некровоспаления по данным гистологии (Xiang Z., et al. 2013). Важно отметить, что применение высоких доз УДХК (28-30 мг/кг) при НАСГ способствует уменьшению прогрессирования фиброза печени в динамике (рис. 12) (Ratziu V., et al. 2011).

Таблица 10.

Гепатопротекторы в лечении НАСГ: доказательная медицина (Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. 2011)

	Эссенциальные фосфолипиды	Адеметионин	УДХК	Растительные препараты
Доказательная база эффективности	нет	C**	B*	нет
Возможность длительного / пожизненного приема	нет	нет	да	нет
Комбинированный эффект	нет	нет	да	не изучено
Снижение уровня холестерина	нет	нет	да	нет
Влияние на ЦНС	нет	да	нет	не изучено

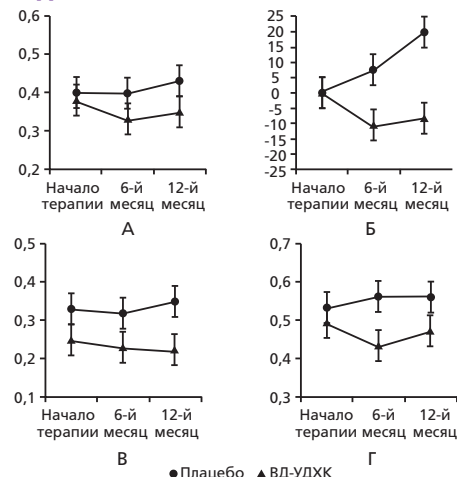
*B – доказано РКИ со строгим дизайном, в т.ч. плацебо-контролируемыми
*C – доказано РКИ с нестрогим дизайном или неконтролируемыми исследованиями

К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Оптимальным лекарственным препаратом УДХК является Урсофальк® (Dr.Falk Pharma GmbH, Германия), который производится в Германии

с 1979 года. Другие лекарственные средства, содержащие УДХК, являются аналогами и могут иметь различия как в профиле эффективности, так и безопасности (Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. 2011). Схема приема препарата Урсофальк при НАСГ: 13–15 мг на 1 кг массы тела в сутки на три приема. Длительность лечения – 6–12 месяцев и более. При хорошей переносимости дозу можно увеличить до 25–30 мг на кг массы тела в сутки.

Рисунок 12.

Уменьшение прогрессирования фиброза печени по данным FibroTest у пациентов с НАСГ в динамике на фоне применения УДХК (Ratziu V., et al. 2011)



Изменения значений FibroTest во время терапии:

- A - абсолютное среднее изменение; Б - относительное среднее изменение;
- В - абсолютное среднее изменение у пациентов с фиброзом на этапе отбора;
- Г - абсолютное среднее изменение у пациентов без фиброза на этапе отбора.

В единичных исследованиях, преимущественно неконтролируемых, была показана умеренная эффективность других цитопротекторных препаратов (эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, силибилин, цинарин), однако убедительных данных о долгосрочном положительном влиянии этих веществ на течение и гистологическую картину НАЖБП и НАСГ в настоящее время не получено (Gonciarz Z., et al. 1988; Bara-

новский А.Ю. и др. 2010; Андреев Д.Н. 2011; Cacciapuoti F., et al. 2013; Solhi H., et al. 2014).

Пребиотики. В свете признания важной роли СИБР в развитии НАЖБП значимым компонентом лечения должны выступать препараты, потенциально способные профилактировать развитие СИБР и корректировать развивающуюся эндотоксемию. В качестве таких препаратов, способных положительно влиять на состояние микробиоценоза кишечника, традиционно выступают пребиотики. Положительное влияние пребиотиков на течение НАСГ показано в клинических исследованиях, в том числе и на фиброгенез печени (Маев И.В. и др. 2012; 2013). На животных моделях продемонстрировано выраженное положительное влияние пищевых волокон на состав кишечной микрофлоры и метаболические показатели (уровень глюкозы, липидов крови) при НАСГ (Solga S.F., Diehl A. 2003; Parnell J.A., et al. 2012).

Известно, что нерастворимые пищевые волокна, помимо пробиотической активности и своих сорбционных свойств, также обладают цитопротекторной активностью и способны нормализовывать пассаж кишечного содержимого, что потенциально способно снижать проницаемость кишечной стенки и, как следствие, корректировать эндотоксемию (Ардатская М.Д., 2010). Из всех существующих на сегодняшний день пищевых волокон только псиллиум, имеющий в своей основе оболочку семян подорожника, обладает всем необходимым комплексом свойств (Marlett J.A., Fischer M.H. 2003; Fischer M.H., et al. 2004). Официально зарегистрированным лекарственным средством на основе псиллиума сегодня является Мукофальк. Благодаря разнородности входящих в его состав фракций возникает возможность разнонаправленного действия: улучшение транзита пищевого химуса (фракция А), сорбция токсинов и цитопротекция (гель-фракция В), стимуляция развития нормофлоры кишечника (фракция С), что удовлетворяет задачам лечения НАСГ с учетом наличия СИБР (Giacosa A., Rondanelli M. 2010). Немаловажно, что для этого препарата возможность энтеросорбции токсинов и микроорганизмов подтверждена отечественными учеными и экспериментально (Полевая Е.В. и др., 2011).

Обзор рассмотренных методов лечения НАЖБП представлен в таблице 11.

Таблица 11.

Лечение пациентов с НАЖБП: сводные данные

Метод лечения	Эффект	Комментарии
Снижение массы тела на 7-10%, снижение калоража пищи на 500-1000 ккал	Положительная гистологическая динамика	Степень регресса фиброза печени не установлена
Применение омега-3-ПНЖК	Регресс стеатоза печени; снижение уровня триглицеридов	Точная дозировка не установлена; длительный курсовой прием в течение года приводит к снижению риска ССО
Потребление кофе	Снижение риска развития фиброза печени	Оптимальное количество потребления напитка не установлено
Повышение физической активности	Снижение степени висцерального ожирения; регресс стеатоза печени; снижение уровня триглицеридов и концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, уменьшение инсулинорезистентности	Хороший эффект наблюдается при совмещении с гипокалорийной диетой
Витамин Е (800-1000 мг/сут)	Положительная гистологическая динамика при приеме препарата в течение 2 лет	Необходимы дальнейшие исследования. Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме
Пиоглитазон (30-45 мг/сут)	Положительная гистологическая динамика при применении от 6 месяцев до 2 лет; уменьшение инсулинорезистентности	Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме
Пентоксифиллин	Положительная гистологическая динамика	Данные небольших исследований
Статины	Снижают риск ССО и ассоциированной с ними смертностью	Безопасны у пациентов с НАЖБП
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Потенциально снижают риск развития фиброза печени	Крупные исследования на популяции пациентов с НАЖБП не проводились
Урсодезоксихолевая кислота (15 мг/кг/сут)	Улучшение функции печени; положительная гистологическая динамика	Наибольшая эффективность достигается при комбинированной терапии

Хирургическое лечение ожирения

При неэффективности консервативных методов лечения ожирения (диетотерапия и физические нагрузки) следует рассмотреть актуальность применения бариатрических хирургических вмешательств (резекция желудка с формированием анастомоза по Ру, бандажирование желудка, рукавная гастропластика, желудочное шунтирование (Sleeve), билиопанкреатическое шунтирование). В современной клинической практике данные методы уже достаточно изучены и продемонстрировали свою эффективность, однако остаются альтернативными и главным образом используются у лиц с морбидным ожирением (ИМТ > 40 кг/м²). В рамках лечения НАЖБП применение бариатрических хирургических вмешательств положительно влияет на морфоструктурные компоненты заболевания, приводя к регрессу гистологических признаков НАСГ у 85% пациентов и фиброза печени у 34% (Lassailly G., et al. 2015).

Трансплантация печени

Согласно прогнозам, к 2020 году НАЖБП будет занимать первое место в структуре причинных факторов развития цирроза печени, опередив вирусный гепатит С и алкогольную болезнь печени (Charlton M.R., et al. 2011). Соответственно, эти лица будут кандидатами для проведения трансплантацию печени. С учетом коморбидного фона у пациентов с НАЖБП уровень смертности в первый месяц после операции значительно превышает данный показатель при циррозах печени другой этиологии. Более того, у лиц с циррозом печени в исходе НАЖБП отмечается повышенный риск других осложнений трансплантации печени, таких как сепсис, отторжение трансплантата и развитие патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (Yalamanchili K., et al. 2010).

В 2014 году был сделан большой систематический обзор и метаанализ результатов и исходов трансплантации печени при НАСГ, в котором было продемонстрировано, что у пациентов с НАСГ достаточно высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,01-2,70; p=0,05) и сепсиса (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,17-2,50; p=0,006).

Напротив, риск отторжения трансплантата у таких пациентов по сравнению с группой пациентов без НАСГ минимален (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,05-0,89; p=0,03) (Wang X., et al. 2014). Следует отметить, что на приживаемость трансплантата влияет степень стеатоза печени донора. Установлено, что степень стеатоза должна составлять < 30%, в противном случае риск развития отторжения трансплантата уже на первом году достаточно высок (Spitzer A.L., et al. 2010; Dutkowski P., et al. 2012). Вследствие этого обязательным условием является биопсия донорского материала.

Перспективы лечения

В настоящее время большое количество новых молекул, направленных на терапию НАЖБП, проходит клинические исследования. Преимущественно это препараты с противовоспалительным и антифибротическим эффектом, а также молекулы, снижающие инсулинорезистентность. На ранних этапах изучения многие из перспективных препаратов показали весьма обнадеживающие результаты, однако к настоящему времени ни один из них не дошел до III фазы клинических исследований (Oh H., et al. 2016; Dajani A., AbuHammour A. 2016).

Агонисты фарнезоидного X-рецептора (фаза IIb). Обетихоловая кислота является агонистом фарнезоидного X-рецептора и обладает антихолестатическими и гепатопротективными свойствами. В мультицентровом РКИ применение обетихоловой кислоты у больных с НАСГ приводило к значительному регрессу воспалительных явлений в печени по данным биопсии (Neuschwander-Tetri B.A., et al. 2015). Тем не менее терапия обетихоловой кислотой была ассоциирована со значительным увеличением уровней триглицеридов и холестерина ЛПНП в крови, а также снижением концентрации холестерина ЛПВП. Учитывая, что большинство пациентов с НАСГ находятся в группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний данные побочные явления являются клинически релевантными. В настоящее время препарат и его аналоги проходят дальнейшие исследования (Fang S., et al. 2015; Oh H., et al. 2016).

Агонисты PPAR- α/δ (фаза IIb). Первый агонист PPAR- α/δ – GFT505 – в доклинических исследованиях продемонстрировал способность к регрессу стеатоза, компенсации инсулинорезистентности и улучшению функции митохондрий (*Staels B., et al. 2013*). В крупном РКИ (274 пациента с НАСГ) терапия препаратом у части пациентов приводила к значительному улучшению гистологической картины (*Ratziu V., et al. 2015*). Дальнейшие исследования препарата у пациентов с НАЖБП продолжаются.

Ингибиторы С-С рецептора хемокина 2 (CCR2) и 5 (CCR5) (фаза IIb). С-С рецепторы экспрессируются на различных иммунокомпетентных клетках, включая моноциты, макрофаги и клетки Купфера. Препарат Сенекривирок – двойной ингибитор CCR2 и CCR5, разработанный для лечения ВИЧ, в экспериментальных моделях продемонстрировал способность к индукции гистологического улучшения стеатоза и фиброза печени. Первые клинические исследования препарата у пациентов с НАСГ уже инициированы (*Lefebvre E., et al. 2016; Friedman S., et al. 2016*).

Ингибиторы НАДФН-оксидазы (доклинические исследования). НАДФН-оксидазы экспрессируются в звездчатых клетках печени и играют значимую роль в индукции воспаления и фиброгенеза. Гиперэкспрессия данного ферментного комплекса (преимущественно 1-го и 4-го типа) наблюдается у пациентов с НАСГ и циррозом печени. В доклинических исследованиях GKT137831 – селективный ингибиторы НАДФН-оксидазы 1-го и 4-го типа – продемонстрировал свою эффективность в регрессии некровоспаления и фиброза у животных (*Aoyama T., et al. 2012*). В ближайшее время ожидается инициация первых этапов клинического исследования этого препарата у пациентов с патологией печени (*Teixeira G., et al. 2016*).

Литература

1. Андреев Д.Н. Новые подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 8: 102-104.
2. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: Методическое пособие. М.: 4 ТЕ Арт, 2010.
3. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. КПГГ. 2010; 1: 3-10.
4. Гинзбург М.М. Отчет «Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом» НИИ Диетологии и Диетотерапии, Самара, 2010.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. РЖГК. 2015; 6: 31-41.
6. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 2: 24-42.
7. Комиссаренко И.А., Левченко С.В., Гудкова Р.Б., Силвестрова С.Ю. Эффекты длительного применения псилиума при лечении больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки. Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; 3: 29-36.
8. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение (2010 г.)
9. Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени в современной клинической практике. Справочник поликлинического врача. 2016; 3: 29-32
10. Маев И. Дичева Д., Андреев Д., Пенкина Т. Урсодезоксихолевая кислота в терапии алкогольной болезни печени. Врач. 2012; 10: 52-55.
11. Маев И., Дичева Д., Лебедева Е., Андреев Д. Возможности терапии неалкогольного стеатогепатита. Врач. 2012; 5: 53-56.
12. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени. Пособие для врачей. М.: Форте принт. 2014.
13. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2012; 2: 36-39.
14. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гречко А.В., Пенкина Т.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. Медицинский вестник МВД. 2012; 6: 35-40.
15. Маев И.В., Гегель Н.В., Дичева Д.Т., Миронова Е.М., Андреев Д.Н., Казюлин А.Н., Кудряшова К.О. Расстройства пищевого поведения в свете клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Consilium medicum. 2016; 8: 59-63.

16. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (8): 20-7.
17. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и соавт. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2013; 1: 37–51.
18. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и соавт. Эффективность и переносимость урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатологии.* 2012; 2: 3–12.
19. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Андреев Д.Н. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. *Лечащий врач*. 2016; 4: 117-123.
20. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011.
21. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени – к контролю над лечением. *Доказательная гастроэнтерология* 2013; 2: 31-37
22. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2011; 2: 35–39.
23. Руководство по внутренней медицине / Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спаского. М., 2015.
24. Abenavoli L, Masarone M, Peta V, et al. Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 7;20(41):15233-40.
25. Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7:691–701.
26. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol*. 2015;7(11):1450-9.
27. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008; 135:1176–1184.
28. Al-Busafi SA, Ghali P, Wong P, Novales-Diaz JA, Deschenes M. The utility of Xenon-133 liver scan in the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Gastroenterol*. 2012;26:155-9.
29. AlShaalán R, Aljiffry M, Al-Busafi S, Metrakos P, Hassanain M. Nonalcoholic fatty liver disease: Noninvasive methods of diagnosing hepatic steatosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2015 Mar-Apr;21(2):64-70.
30. Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M., et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *Journal of Lipid Research*. 2009; 50 (9): 1721–34.
31. Anderson JW, Allgood LD, Turner J, et al. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(4):466–73
32. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846–54.
33. Aoyama T, Paik YH, Watanabe S, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in experimental liver fibrosis: GKT137831 as a novel potential therapeutic agent. *Hepatology*. 2012; 56(6):2316-27.
34. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79–83.
35. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol* 2012;56:234–40
36. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972–8
37. Bantel H, Ruck P, Gregor M, et al. Detection of elevated caspase activation and early apoptosis in liver diseases. *Eur J Cell Biol* 2001;80:230–9
38. Batailler R, Sancho-Bru P, Gines P, Lora JM, Al-Garawi A, Sole M, et al: Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology* 2003;125:117-125.
39. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012;56:1751–9.
40. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355:2297–2307
41. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe. A Review of available epidemiological data. European Association for the Study of the Liver 2013. *J Hepatol*. 2013;58:593–608.
42. Bonder A, Afdhal N. Utilization of FibroScan in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(2):372.
43. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16:5286–5296.
44. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-48.
45. Cacciapuoti F, Scognamiglio A, Palumbo R, Forte R, Cacciapuoti F. Silymarin in non alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2013;5:109–13.
46. Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*. 2010;77(8):519-27.
47. Castera L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828–35
48. Castro AV, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities ? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(6):600-9.
49. Chalasani N, Gorski JC, Asghar MS, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003; 37:544–550.
50. Charlton MR, Burns JM, Pederson RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011; 141:1249–1253.

51. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002; 35:373–379.
52. Choudhury J, Sanyal AJ. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2004;24:349–362.
53. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8078-93.
54. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-15
55. Dahl JJ, Pinton GF, Palmeri ML, et al. A parallel tracking method for acoustic radiation force impulse imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2007;54:301–12
56. Dajani A, AbuHammour A. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Where do we stand? an overview. *Saudi J Gastroenterol*. 2016;22(2):91-105.
57. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004;53:750–5
58. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int*. 2012;32(6):911-8.
59. Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K, et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. 2012; 256(5):861-8.
60. Dvorak K, Stritesky J, Petrtyl J, et al. Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice-an exploratory case-control study. *PLoS One*. 2014;9(10):e111551.
61. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol*. 2014;5(3):211-218.
62. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
63. Ebinuma, H., Saito, H., Komuta, M., Ojio, K., Wakabayashi, K., Usui, S. et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with FibroScan((R)). *J Gastroenterol*. 2011; 46: 1238–1248
64. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54.
65. Ello Martin JA, Roe LS, Ledikwe JH, et al. Dietary energy density in the treatment of obesity: a year long trial comparing 2 weight-loss diets. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1465–1477
66. Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol*. 2009; 50:204–210.
67. Fan JG, Peng YD. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: Asian definitions and Asian studies. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007;6:572–578.
68. Fang S, Suh JM, Reilly SM, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med*. 2015; 21(2):159-65.
69. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003;125:437–43
70. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009;50:1072–78.
71. Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrosor A, Tribus L, Negreanu L, Carstoiu C. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2010;16:4784–4791
72. Finelli C, Tarantino G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2013;19:802–812
73. Fischer M.H., Yu N., Gray G. R. et al. The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (*Plantago ovata* Forsk). *Carbohydr. Res*. 2004; 339 (11): 2009–2017.
74. Freedman ND., Everhart JE. et al Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 50: 5,1360–1369.
75. Friedman S., Sanyal A., Goodman Z., et al. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design. *Contemp Clin Trials*. 2016;47:356-65
76. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, Mogoanta L, Vancica L: Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:942-954.
77. Giacosa A., Rondanelli M. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome. *J. Clin. Gastroenterol*. 2010; 44 (Suppl 1): S58–60.
78. Gibb RD, McRorie JW Jr, Russell DA, Hasselblad V, D'Alessio DA. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1604-14.
79. Gonciarz Z., Besser P., Lelek E., Gundermann K-J., Johannes K-J. Randomised placebo-controlled doubleblind trial on essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Med Chir Dig*. 1988; 17(1): 61-5.
80. Hallsworth K, Fattakova G, Hollingsworth KG, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in nonalcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011; 60:1278–1283.
81. Harmon RC, Tiniakos DG, Argo CK. Inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5:189–200.
82. Harrison SA, Brunt EM, Fecht WJ, et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized prospective trial. *Hepatology*. 2009; 49:80–86.
83. Harrison SA, Torgenson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:2485–2490.
84. Harrison, SA, Oliver, D, Arnold, HL, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008; 57:1441–1447.
85. Hashimoto, E, Tokushigie, K. Prevalence, gender, ethnic variation, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol*. 2011; 46:63–69.
86. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, et al. Metformin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44:853–860.

87. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K. et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Aug 10. [Epub ahead of print].
88. Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis *World J. Gastroenterol*. 2012; 18: 2609–2618.
89. Ismail I, Keating SE, Baker MK, Johnson NA. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev*. 2012;13(1):68-91.
90. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology*. 2009; 50:1105–1112.
91. Joka D, Wahl K, Moeller S, et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2012;55:455–64
92. Kahl S, Straßburger K, Nowotny B, et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One*. 2014;9(4):e94059.
93. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol*. 1992; 136:1248–1257.
94. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–21.
95. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 2009;137:865–72.
96. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015; 149: 377–388.
97. Laurent A, Nicco C, Tran Van Nhieu J, et al. Pivotal role of superoxide anion and beneficial effect of antioxidant molecules in murine steatohepatitis. *Hepatology*. 2004; 39:1277–1285.
98. Law K, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2010; 14:591–604.
99. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, Koteish A, Brancati FL, Clark JM. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol*. 2013;178:38–45.
100. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42(7):503-8.
101. Lefebvre E, Gottwald M, Lasseter K, et al. Pharmacokinetics, Safety, and CCR2/CCR5 Antagonist Activity of Cenicriviroc in Participants With Mild or Moderate Hepatic Impairment. *Clin Transl Sci*. 2016;9(3):139-48.
102. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al: Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301:39-51.
103. Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D., Tiniakos D., McPherson S., Leathart J.B., Allison M.E., Alexander G.J., Piguat A.C., Anty R., et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat. Commun*. 2014;5:4309.
104. Loeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, Sánchez-Avila F, Vargas-Voráčková F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol*. 2008;7(4):350-7.
105. Looma R, Sirlin CB, Ang B, et al. Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology*. 2015;61(4):1239-50.
106. Lukivskaya O., Zavodnik L., Knas M., Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. *Advances in Medical Sciences*. 2006; 51: 54-59
107. Macarini L., Stoppino L.P. Radiologic Assessment of Liver Fibrosis – Present and Future. In.: *Practical Management of Chronic Viral Hepatitis*, ed. by Gaetano Serviddio. InTech, 2013.
108. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J. Hepatology*.2013;58:1007–1019
109. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917–23.
110. Marik PE, Varon J. Omega-3 supplements and the risk of cardiovascular events: A systematic review. *Clin Card*. 2009; 32:365–372.
111. Marlett J.A., Fischer M.H. The active fraction of psyllium seed husk. *Proc. Nutr. Soc*. 2003; 62 (1): 207–209.
112. Mas N, Tasci I, Comert B, Ocal R, Mas MR. Ursodeoxycholic acid treatment improves hepatocyte ultrastructure in rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2008 21;14(7):1108-11.
113. Mazhar SM, Shieh morteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:135–40.
114. McPherson S, Anstee QM, Henderson E, et al. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:652–8.
115. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:1265–9.
116. Miele L, Valenza V, la Torre G. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009, 49, 1877–1887.
117. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46
118. Musso G, Gambino R, Biroli G, Carello M, Fagà E, Pacini G, De Michieli F, Cassader M, Durazzo M, Rizzetto M, et al. Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic Beta-cell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2438–2446.
119. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55: 199–208.
120. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:23–28.

121. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956-65.
122. Nobili V, Alisi A, Torre G, et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res*. 2010;156(4):229-34.
123. Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, et al. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2009; 51:548-556.
124. Oh H, Jun DW, Saeed WK, Nguyen MH. Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(3):327-335.
125. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, et al. Fructose consumption as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008; 48:993-999.
126. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;55:666-72
127. Park H, Shima T, Yamaguchi K, et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2011;46:101-107.
128. Park S, Jeon, WK, Kim, SH, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21:138-143.
129. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, et al. Omega-3 supplementation and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012; 56:944-951.
130. Parnell J.A., Raman M., Rioux K. P., Reimer R. A. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int*. 2012; 32: 701-711.
131. Paschos P, Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: implications for treatment. *World J Hepatol* 2012;4:327-31.
132. Permutt Z, Le TA, Peterson MR, Seki E, Brenner DA, Sirlin C, Loomba R. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease – MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:22-29.
133. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, Zavos C, Kountouras J. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2011;60:313-326.
134. Povero D, Feldstein AE. Novel Molecular Mechanisms in the Development of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Diabetes Metab J*. 2016;40:1-11.
135. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011-9.
136. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology*. 2008;135:100-110
137. Ratziu V, Harrison SA, Francque SM, Bedossa P, Serfaty L, Romero-Gomez M, et al. An international, phase 2 randomized controlled trial of the dual PPAR α - δ agonist GFT505 in adult patients with NASH. *Hepatology*. 2015;62(Suppl 1):262A-263A
138. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:6.
139. Romanelli RG, Caligiuri A, Carloni Vet al. Effect of pentoxifylline on the degradation of procollagen type I produced by human hepatic stellate cells in response to transforming growth factor-beta 1. *Br J Pharmacol*. 1997;122(6):1047-54.
140. Rustogi R, Horowitz J, Harmath C, Wang Y, Chalian H, Ganger DR, Chen ZE, Bolster BD, Shah S, Miller FH. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35:1356-1364
141. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002; 123:745-750.
142. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-13
143. Sanyal A, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001; 12:1183-1192.
144. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682-9
145. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85.
146. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T: Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c5702.
147. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: rosstalk between the liver and gut. *J. Physiol*. 2012; 590: 447-458.
148. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;7(10):1104-12.
149. Shanab A.A., Scully P., Crosbie O. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: Association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin. *Dig. Dis. Sci*. 2011, 56, 1524-1534.
150. Shen J, Goyal A, Sperling L. The emerging epidemic of obesity, diabetes, and the metabolic syndrome in china. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:178675.
151. Solga S.F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J. Hepatol*. 2003; 38: 681-687.
152. Solhi H, Ghahremani R, Kazemifar AM, Hoseini Yazdi Z. Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med*. 2014;5:9-12.
153. Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD, Voight BF. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology*. 2010;52(3):904-12.
154. Spitzer AL, Lao OB, Dick AA. et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl*. 2010; 16(7):874-84.
155. Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2013;58(6):1941-52.

156. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288(2):E462-8.
157. Tahan V, Canbakan B, Balci H, et al. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepatogastroenterology.* 2008; 55(85):1433-8.
158. Tamimi TI, Elgouhari HM, Alkhoury N, et al. An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *J Hepatol* 2011;54:1224-9.
159. Tanwar S, Trembling PM, Guha IN, et al. Validation of terminal peptide of procollagen III for the detection and assessment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013;57:103-11.
160. Teixeira G, Szyndralewicz C, Molango S, et al. Therapeutic potential of NADPH oxidase 1/4 inhibitors. *Br J Pharmacol.* 2016. [Epub ahead of print].
161. Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. - 10th ed. 2015.
162. Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM, et al. Pentoxifylline for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A randomized controlled trial. *Ann Hepatol.* 2011; 10:277-286.
163. Vega GL, Grundy SM. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J Obes.* 2013;2013:409679.
164. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34: 274-285.
165. Wang X, Li J, Riaz DR, et al. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(3):394-402.
166. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents 1998-1994 to 2007-2001. *J Pediatr.* 2013; 162:496-500.
167. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1930-1935.
168. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Nov 7. [Epub ahead of print].
169. Wong VW, Chu WC, Wong GL, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut.* 2012;61(3):409-15.
170. Wong VW, Wong GL, Choi PC, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969-74.
171. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:140.
172. Yalamanchili K, Saadeh S, Klintman GB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transplant.* 2010; 16:431-439.
173. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(10):1207-1213.e2.
174. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010;256:640-7.
175. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008; 40: 371-8.
176. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.
177. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2011; 54:1610-1619.
178. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazoswky E, et al. A double-blind randomized placebo controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4:639-644.
179. Zelber-Sagi S, Salomone F, Webb M., et al. Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: a prospective study in the general population. *Transl Res.* 2015;165(3):428-36.
180. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2347-53.

Научное издание

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова

**НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ
БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ**

Пособие для врачей

Сдано в набор 24.11.2016.

Подписано в печать 10.12.2016.

Формат 60x90¹/₁₆. Бумага мелованная, 115 г .

Гарнитура FreeSet. Печать офсетная.

Тираж 10 000 экз. Заказ ДФ126.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

